Załącznik nr 1

SZCZEGÓŁOWY SPOSÓB PRZEDSTAWIANIA DOKUMENTACJI DOŁĄCZANEJ DO WNIOSKU O DOPUSZCZENIE DO OBROTU DLA PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Wspólny Dokument Techniczny

I. Dla potrzeb załącznika stosuje się definicję nowej substancji czynnej pochodzenia chemicznego, biologicznego lub radio-farmaceutycznego określoną w wytycznych Komisji Europejskiej "Wytyczne dla Wnioskodawców" (Notice to Applicants (NtA)), zwanych dalej "NtA", tom 2A Procedures for marketing authorisation, rozdział 1, załącznik I Definition of a new active substances.

II. **Przedstawienie dokumentacji dołączanej do wniosku**

CTD dzieli się na pięć Modułów. Zawartość Modułu 1 została określona przez Komisję Europejską we współpracy z odpowiednimi władzami państwa członkowskiego Unii Europejskiej lub państwa członkowskiego Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) - strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, zwanego dalej "państwem członkowskim", Europejską Agencją Leków (European Medicines Agency (EMA)), zwaną dalej "EMA", oraz zainteresowanymi podmiotami. Moduły 2, 3, 4 i 5 są takie same dla wszystkich regionów Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji (International Conference of Harmonization (ICH)), zwanej dalej "ICH".

Moduł 1 zawiera informacje dotyczące spraw administracyjnych, regionalnych czy narodowych. Moduł ten zawiera szczegółowe wymagania w zakresie danych administracyjnych, w szczególności formularz wniosku, proponowaną Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL), zwaną dalej "ChPL", oznakowanie opakowania, ulotkę.

Moduł 2 zawiera szczegółowe podsumowania (podsumowanie jakości, przegląd/streszczenia danych nieklinicznych oraz przegląd/podsumowania danych klinicznych), które muszą być sporządzone przez osoby o odpowiednich kwalifikacjach i doświadczeniu (ekspertów). Treść pojęcia "Raport eksperta" zamieszcza się w następujących dokumentach: ogólnym podsumowaniu jakości, przeglądzie/streszczeniach danych nieklinicznych oraz przeglądzie/podsumowaniach danych klinicznych. Poprzednie "Raporty eksperta" zostały zastąpione Modułem 2. Eksperci muszą podpisać i dołączyć w specjalnej części Modułu 1 (1.4.) krótką informację na temat swojego wykształcenia i wiedzy w danej dziedzinie.

Moduł 3 zawiera dokumentację chemiczną, farmaceutyczną i biologiczną. Informacje te muszą mieć strukturę opisaną w wytycznej "ICH Jakość M4Q (R1): ogólne podsumowanie jakości (QOS) Moduł 2, Moduł 3: Jakość" (Guideline ICH Quality M4Q(R1): Quality Overall Summary of Module 2, Module 3: Quality). Jest to część dokumentacji odnosząca się do danych chemicznych i farmaceutycznych, łącznie z danymi dla produktów biologicznych/biotechnologicznych.

Dokumentacja dotycząca badań toksykologicznych i farmakologicznych przeprowadzonych dla substancji czynnej oraz dla produktu leczniczego jest zawarta w streszczeniach danych nieklinicznych, zamieszczonych w Module 2 oraz w sprawozdaniach z badań nieklinicznych, zamieszczonych w Module 4. Sprawozdania te przedstawia się w kolejności opisanej w wytycznej "ICH bezpieczeństwo M4S(R2): podsumowanie oraz streszczenia danych nieklinicznych Moduł 2, struktura Modułu 4" (Guideline ICH Safety M4S(R2): nonclinical overview and nonclinical summaries of Module 2, organisation of Module 4).

Dokumentacja dotycząca badań klinicznych przeprowadzonych dla produktu leczniczego jest zawarta w podsumowaniach klinicznych zamieszczonych w Module 2 oraz w sprawozdaniach z badań klinicznych zamieszczonych w Module 5. Sprawozdania te powinny być przedstawione w kolejności opisanej w wytycznej "ICH skuteczność M4E(R1): przegląd kliniczny i podsumowania danych klinicznych Moduł 2, Moduł 5 sprawozdania z badań klinicznych" (Guideline ICH efficacy - M4E(R1) clinical overview and clinical summary of Module 2 Module 5: clinical study reports) - http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html.

Układ CTD

Moduł 1 Regionalne informacje administracyjne 1.0.	Nie wchodzi w skład CTD	
Moduł 2	CTD Spis treści 2.1.	CTD

	CTD Wstęp 2.2.			
	Ogólne podsumowanie jakości (QOS) 2.3.	Przegląd niekliniczny 2.4.	Przegląd kliniczny 2.5.	
		Streszczenia danych nieklinicznych 2.6.	Podsumowania kliniczne 2.7.	
Moduł 3 Jakość 3.0.	**Moduł 4** Sprawozdania z badań nieklinicznych 4.0.	**Moduł 5** Sprawozdania z badań klinicznych 5.0.		

Przygotowanie i struktura CTD

W całym CTD informacje przedstawia się w sposób jednoznaczny i przejrzysty, co ułatwia ocenę podstawowych danych i pomaga oceniającemu szybko zorientować się w zawartości dokumentacji. Tekst i tabele powinny być umieszczone z zachowaniem marginesów, co pozwala na druk w formacie A4. Margines po lewej stronie powinien być wystarczająco szeroki, aby można było dokument połączyć w całość. Czcionka tekstu i tabel powinna być wystarczająco duża i czytelna, aby dokument można było łatwo przeczytać, również po skopiowaniu. Zaleca się użycie czcionki Times New Roman o rozmiarze 12 dla tekstu opisowego. Akronimy i skróty wyjaśnia się przy ich pierwszym użyciu w każdym z Modułów.

Paginacja i podział

Każdy dokument powinien zostać przygotowany zgodnie z wytyczną CPMP/ICH/2887/99 - struktura CTD - wersja 1.

Informacje dotyczące narodowych wymagań administracyjnych

Adresy organów narodowych, wymagana liczba kopii Modułów dokumentacji oraz inne informacje zostały podane na stronie internetowej Grupy koordynacyjnej ds. procedury wzajemnego uznania i zdecentralizowanej dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human (CMDh)), zwanej dalej "grupą koordynacyjną" - http://www.hma.eu/90.html.

Wskazówki dotyczące różnych rodzajów wniosków

CTD dotyczy wszystkich kategorii produktów leczniczych, w tym produktów radio farmaceutycznych, nowych substancji czynnych, szczepionek, produktów leczniczych roślinnych oraz wszystkich rodzajów wniosków, w szczególności pełnych, skróconych, dotyczących produktów biologicznych, chociaż mogą być konieczne pewne zmiany dostosowujące w przypadku określonych rodzajów wniosków, odpowiednich dla określonych rodzajów produktów leczniczych.

CTD nie został opracowany w celu określenia, jakie badania są wymagane, aby produkt leczniczy uzyskał dopuszczenie do obrotu, ale aby przedstawić właściwą organizację informacji zamieszczanych w dokumentacji. Jeżeli informacje, które zamieszcza się pod danym nagłówkiem, nie są dostępne lub nie są wymagane, to w tym punkcie powinna znaleźć się uwaga "nie dotyczy" lub "nieistotne", przy zachowaniu tytułu i numeru punktu, a w razie potrzeby w podsumowaniu jakości, przeglądzie nieklinicznym oraz przeglądzie klinicznym zamieszcza się uzasadnienie braku badania.

W przypadku wniosków dotyczących produktów leczniczych zawierających substancje czynne o ugruntowanym zastosowaniu medycznym, zgodnie z art. 16 ust. 1 ustawy, wniosków dotyczących odpowiedników referencyjnych produktów leczniczych, zgodnie z art. 15 ust. 1 ustawy, wniosków dla podobnych biologicznych produktów leczniczych, zgodnie z art. 15 ust. 7 ustawy, wniosków dla produktów leczniczych, o których mowa w art. 15 ust. 12 ustawy, oraz wniosków dotyczących zmiany w pozwoleniu wymagającej złożenia wniosku o dopuszczenie do obrotu podmioty odpowiedzialne muszą zwrócić szczególną uwagę na kwestie zgodności treści przeglądów/streszczeń danych nieklinicznych/podsumowań klinicznych z podstawą prawną wniosku. Podmioty odpowiedzialne powinny również zapoznać się z rozdziałem 1 NtA, tom 2A - Dopuszczanie do obrotu produktów leczniczych.

Dla wniosków dotyczących produktów leczniczych będących odpowiednikami referencyjnych produktów leczniczych, produktów leczniczych, o których mowa w art. 15 ust. 7 ustawy, i wniosków dla produktów

leczniczych, o których mowa w art. 15 ust. 12 ustawy, oraz wniosków dotyczących zmiany w pozwoleniu wymagającej złożenia wniosku o dopuszczenie do obrotu są akceptowane odniesienia do dokumentacji w dotychczasowym formacie NtA. Zmiana formatu wcześniej ocenionej i zatwierdzonej dokumentacji na format CTD nie jest konieczna.

1. Wniosek odnoszący się do produktu leczniczego zawierającego substancje czynne o ugruntowanym zastosowaniu medycznym

W przypadku wniosków, dla których podstawą jest art. 16 ust. 1 ustawy/art. 10a dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz. Urz. UE L 311 z 28.11.2001, str. 67, z późn. zm.; Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne rozdz. 13, t. 27, str. 69), zwanej dalej "dyrektywą 2001/83/WE", przeglądy/streszczenia danych nieklinicznych/podsumowania kliniczne powinny wykazywać, że substancja czynna lub substancje czynne produktu leczniczego ma lub mają ugruntowane zastosowanie medyczne oraz akceptowalny poziom bezpieczeństwa lub uznaną skuteczność, zgodnie z załącznikiem I do dyrektywy 2001/83/WE.

Podsumowania kliniczne i streszczenia danych nieklinicznych w Module 2 przedstawia się w formie tabelarycznej. Tabele nie są wymagane dla znanych od dawna substancji czynnych, jednak podaje się odpowiednie uzasadnienie. Przeglądy danych należy dołączyć.

2. Wniosek oparty na zgodzie innego podmiotu odpowiedzialnego zgodnie z art. 16 ust. 5 ustawy, wniosek odnoszący się do odpowiednika referencyjnego produktu leczniczego zgodnie z art. 15 ust. 1 ustawy, wniosek odnoszący się do produktu leczniczego niespełniającego wymagań dla odpowiednika referencyjnego produktu leczniczego zgodnie z art. 15 ust. 12 ustawy lub wniosek odnoszący się do podobnego biologicznego produktu leczniczego zgodnie z art. 15 ust. 7 ustawy

2a. Zgoda podmiotu odpowiedzialnego posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego

W przypadku wniosków, dla których podstawą jest art. 16 ust. 5 ustawy/art. 10c dyrektywy 2001/83/WE, można się powoływać na raporty ekspertów lub przeglądy/streszczenia danych nieklinicznych/podsumowania kliniczne pochodzące od podmiotu odpowiedzialnego posiadającego pierwotne pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

2b. Wniosek dotyczący odpowiednika referencyjnego produktu leczniczego, wniosek odnoszący się do produktu leczniczego niespełniającego wymagań dla odpowiednika referencyjnego produktu leczniczego lub wniosek odnoszący się do podobnego biologicznego produktu leczniczego

W przypadku wniosków, dla których podstawą jest art. 15 ust. 1, 7 i 12 ustawy/art. 10 ust. 1, 3 i 4 dyrektywy 2001/83/WE, Moduł 2 zawiera podsumowanie jakości, przegląd danych nieklinicznych oraz przegląd danych klinicznych. Można również dołączyć streszczenia danych nieklinicznych i podsumowania kliniczne; są one obowiązkowe jedynie wtedy, gdy dokumentacja zawiera nowe dodatkowe sprawozdania z badań.

3. Wnioski o zmianę zgodnie z rozporządzeniem Komisji (WE) nr 1234/2008 z dnia 24 listopada 2008 r. dotyczącym badania zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i weterynaryjnych produktów leczniczych (Dz. Urz. UE L 334 z 12.12.2008, str. 7, z późn. zm.), zwanym dalej "rozporządzeniem nr 1234/2008", oraz art. 31 ustawy

Wszystkie wnioski o zmianę są składane w formacie CTD. Jednak odniesienia do dokumentacji w dotychczasowym formacie NtA będą akceptowane ze względu na identyczną treść. Niezbędne są odniesienia do wszelkiej dokumentacji w dotychczasowym formacie. Na przykład:

1) wszelkie nowe dane (zarówno dodatkowe, jak i zmodyfikowane) uzasadniające wprowadzenie zmiany muszą być przedstawiane w formacie CTD;

2) jeżeli konieczne będzie dostarczenie danych, które nie uległy zmianie, np. wytyczne dla zmiany typu I mogą zawierać wymóg dostarczenia kopii zatwierdzonej specyfikacji, to podmiot odpowiedzialny powinien dostosować specyfikację do nowego formatu CTD; podmiot odpowiedzialny musi również złożyć deklarację, że treść prze formatowanych dokumentów nie uległa zmianie, wówczas w każdym następnym wniosku o zmianę będzie można wykorzystać zaktualizowane specyfikacje (w formacie CTD).

Jeżeli jest wymagane odniesienie do wcześniej zatwierdzonych danych, odniesienie to może być zrobione do odpowiedniej dokumentacji w dotychczasowym formacie (część i Moduł). Jednak jeżeli podmiot odpowiedzialny woli przedstawić niezmienione dane w nowym formacie CTD, to będzie to również

akceptowane, ponieważ ułatwi rozpatrywanie przyszłych zmian. Podmiot odpowiedzialny musi również złożyć deklarację, że treść dokumentów w nowym formacie nie uległa zmianie.

Wnioski o zmianę typu IA/IB oraz dokumentacja uzasadniająca wprowadzenie zmiany powinny być, jeżeli dotyczy, przygotowane w sposób przedstawiony poniżej.

Jeżeli do wniosku jest załączane pismo przewodnie, należy je zamieścić w Module 1.0. Pismo przewodnie.

Listę warunków (checklist), które muszą być spełnione, oraz wykaz dokumentacji, która musi być złożona (fragment odpowiedniej strony z wytycznej Komisji Europejskiej w sprawie szczegółów różnych kategorii zmian, w sprawie funkcjonowania procedur ustanowionych w rozdziałach II, IIa, III i IV rozporządzenia nr 1234/2008) zamieszcza się w Module 1.2. Formularz wniosku, bezpośrednio za formularzem wniosku.

Dokumenty powinny być przypisane, gdzie tylko to możliwe, do odpowiedniego Modułu CTD, głównie w obrębie Modułu 3: Jakość i Modułu 1.3.1. - ChPL, oznakowanie opakowania i ulotka. Dotyczy to również zastąpionych części i informacji dodatkowych.

W przypadku gdy dokumenty nie mogą być przypisane do odpowiedniego Modułu CTD, należy je włączyć do Modułu 1.2. Formularz wniosku. Mogą to być deklaracje, certyfikaty, uzasadnienia itp. Jeżeli to możliwe, należy je ułożyć w taki sam sposób jak załączniki do formularza wniosku dla nowych produktów leczniczych (załączniki 1 do 22). Jeżeli dokumentów tych nie można przypisać do żadnego z załączników, umieszcza się je po tych załącznikach. Nie należy wykorzystywać części "Dodatkowe dane" w Module 1, należy w niej zamieszczać wyłącznie informacje charakterystyczne dla danego państwa członkowskiego określone na stronie internetowej grupy koordynacyjnej.

Dokumenty oddziela się przekładkami (dotyczy dokumentów składanych w formie papierowej) lub przedstawia się w postaci osobnych plików zgodnie z wytycznymi w sprawie składania dokumentacji w formacie elektronicznym - eCTD/NeeS.

Wnioski o zmianę typu II i dokumentacja uzasadniająca wprowadzenie zmiany powinny być, jeżeli dotyczy, przygotowane w następujący sposób (nie jest to pełna lista; jej zawartość zależy od zakresu zmiany i wymaganych danych):

Moduł 1

1.0. Pismo przewodnie

1.1. Szczegółowy spis treści

1.2. Formularz wniosku

1.3. Informacja o produkcie leczniczym

1.3.1. ChPL, oznakowanie opakowania, ulotka (jeżeli dotyczy)

1.3.4. Raport z badania czytelności ulotki (konsultacja z docelową grupą pacjentów) np. w przypadku istotnych zmian

1.3.6. Zapis w systemie Braille'a (jeżeli jest wprowadzany dla dopuszczonego do obrotu produktu leczniczego jako część zmiany)

1.4. Informacje dotyczące ekspertów

Należy złożyć oświadczenia z podpisami właściwych ekspertów, którzy sporządzili przegląd danych/podsumowanie zamieszczone w Module 2.

W przypadku gdy podmiot odpowiedzialny ma zamiar odróżnić dane oświadczenie od innych złożonych wcześniej, u góry oświadczenia można wpisać numer procedury zmiany nadany przez państwo referencyjne lub EMA.

1.5. Szczegółowe wymagania dla różnego rodzaju wniosków

1.5.3. Dodatkowy okres wyłączności danych w rozumieniu art. 15 ust. 3, art. 16 ust. 2a lub art. 23a ust. 3 ustawy

W przypadku gdy w czasie składania wniosku wnioskodawca ubiega się o roczny okres wyłączności danych na nowe wskazanie terapeutyczne, należy złożyć dokument uzasadniający fakt, że wniosek dotyczy "nowego wskazania terapeutycznego, które ma przynieść istotne korzyści kliniczne", lub informujący o przeprowadzeniu istotnych badań klinicznych lub przedklinicznych.

Sprawozdania z badań i odniesienia do literatury fachowej umieszcza się w odpowiednich Modułach dokumentacji i odpowiednio do nich nawiązuje.

1.6. Ocena ryzyka dla środowiska naturalnego, w tym w przypadku nowego wskazania terapeutycznego, które spowodowałoby znacznie większy zakres stosowania

1.7. Informacja dotycząca wyłączności rynkowej dla sierocego produktu leczniczego w przypadku gdy wskazanie, o które występuje podmiot odpowiedzialny, jest takie samo jak dla wcześniej zatwierdzonego sierocego produktu leczniczego

1.8.1. Streszczenie opisu systemu nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, jeżeli nastąpiły w nim zmiany

1.8.2. Plan zarządzania ryzykiem użycia produktu leczniczego wraz ze streszczeniem tego planu, w tym w przypadku znacznych zmian we wskazaniach

1.9. Informacje dotyczące badań klinicznych w przypadku gdy badania kliniczne dotyczące zmiany przeprowadzone zostały poza terytorium państw członkowskich

1.10. Informacje dotyczące produktów leczniczych stosowanych w pediatrii

Moduł 2

Zgodnie z procedurą dotyczącą wprowadzania zmian, przy każdej zmianie typu II należy dołączyć odpowiednie aktualizacje lub uzupełnienia przeglądów danych/podsumowań (również w przypadku gdy wniosek o zmianę jest składany na żądanie właściwego organu/ Komitetu do spraw Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)), zwanego dalej "CHMP". Dane dotyczące ekspertów i ich podpisy należy dołączyć oddzielnie do Modułu 1.4.

Moduły 3, 4 i 5

Dodatkowe dane należy załączać odpowiednio w Modułach 3, 4 lub 5, zgodnie z formatem CTD.

4. Wnioski o zmianę wymagającą złożenia wniosku o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, o których mowa w załączniku I do rozporządzenia nr 1234/2008 oraz w przepisach wydanych na podstawie art. 31 ust. 2 pkt 3 ustawy

Niekliniczne/kliniczne przeglądy/streszczenia i podsumowania danych powinny zawierać następujące elementy:

1) ocenę wyników dodatkowych badań; wyniki te powinny zostać omówione na podstawie stanu aktualnej wiedzy zawartej w opublikowanej literaturze fachowej oraz we wcześniejszych wnioskach; wyniki dodatkowych badań powinny być przedstawiane w formie tabel, których wzór zawarty jest w niniejszym załączniku;

2) aktualizację piśmiennictwa naukowego odnoszącego się do substancji i jej obecnego stosowania; dokumentacja może zawierać zaopatrzone w przypisy artykuły publikowane w czasopismach przeglądowych, które mogą być akceptowane w tym przypadku;

3) każda nowa informacja w ChPL, niewynikająca z właściwości produktu leczniczego lub jego grupy terapeutycznej powinna być przedyskutowana w przeglądach/streszczeniach danych nieklinicznych i podsumowaniach klinicznych wraz z uzasadnieniem na podstawie publikacji lub dodatkowych badań.

Wnioski, o których mowa w załączniku I do rozporządzenia nr 1234/2008 oraz w przepisach wydanych na podstawie art. 31 ust. 2 pkt 3 ustawy, składa się w formacie CTD. Można robić jednak odniesienia do wcześniej ocenionych i zatwierdzonych części dokumentacji, w tym przypadku, gdy nie są składane nowe dodatkowe dane w tych częściach. W takich przypadkach przeformatowanie wcześniej ocenionej i zatwierdzonej dokumentacji na format CTD nie jest konieczne.

Moduły 1 i 2 muszą być zawsze dołączone. W przypadku braku nowych danych klinicznych lub nieklinicznych, odpowiednie przeglądy danych/streszczenia i podsumowania można zastąpić oświadczeniami ekspertów. W innym przypadku streszczenia, podsumowania i przeglądy danych muszą być dołączone w nowym formacie CTD i obejmować nowe dane zawarte we wniosku. Należy zachować wszystkie nagłówki (numeracja i tytuły), natomiast gdy można uwzględnić odniesienie, wystarczy posłużyć się stwierdzeniem "Bez zmian", ponieważ dane nie uległy zmianie.

Zaleca się, aby w nowym formacie CTD dostarczyć nie tylko dane dotyczące jakości produktu leczniczego, którego dotyczy wniosek o rozszerzenie asortymentu, lecz również prze formatować całą wcześniej ocenioną i zatwierdzoną część II, aby stworzyć kompletny Moduł 3 obejmujący wszystkie moce i postacie farmaceutyczne.

W wyjątkowych sytuacjach, gdy dany produkt leczniczy posiada kilka mocy lub postaci farmaceutycznych, Moduł dotyczący jakości dla wniosku o zmianę wymagającą złożenia wniosku o dopuszczenie do obrotu może zawierać wyłącznie dane na temat nowej mocy/nowej postaci farmaceutycznej z odniesieniami do

dotychczasowych, zatwierdzonych danych dotyczących jakości. Przy okazji kolejnej zmiany mającej wpływ na dotychczasową, zatwierdzoną część dokumentacji podmiot odpowiedzialny powinien przeformatować tę część na format CTD.

5. Wnioski o przedłużenie okresu ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego (rejestrację)

Ponieważ od dnia 1 lipca 2003 r. wszystkie wnioski o przedłużenie okresu ważności pozwolenia muszą być składane w nowym formacie CTD, należy kierować się wskazówkami dotyczącymi procedury przedłużenia okresu ważności pozwolenia zawartymi w stosownych wytycznych - wytyczne: NtA tom 2C, http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2/index_en.htm.

Specjalne wytyczne dotyczące roślinnych produktów leczniczych

Tekst znajdujący się bezpośrednio pod tytułami Modułów powinien zawierać wyjaśnienia i przykłady dotyczące wyłącznie roślinnych produktów leczniczych. Treść tych Modułów powinna zawierać istotne informacje opisane w wytycznych opublikowanych przez EMA.

Informacje dotyczące roślinnych produktów leczniczych są zawarte w Modułach 2 i 3.

Informacje dotyczące dokumentacji substancji czynnej (Active Substance Master File (ASMF)), zwanej dalej "ASMF"

Zgodnie z wytyczną EMA, aktualna wytyczna: Guideline on Active Substance Master File Procedure (CHMP/QWP/227/02 Rev 3/Corr), poprzednia: European Drug Master File (EDMF), w sprawie procedury związanej z ASMF wnioskodawca składający wniosek o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego ma obowiązek zapewnić, aby kompletne ASMF, zarówno część wnioskodawcy (otwarta), jak i część wytwórcy substancji czynnej (zamknięta), wraz z podpisanym oryginałem upoważnienia do wglądu do ASMF (Letter of Access) oraz pismem przewodnim zawierającym dane administracyjne (Submission Letter and Administrative Details), zostały bezpośrednio przekazane do uprawnionych organów przez wytwórcę substancji czynnej w formacie CTD, w przybliżeniu w tym samym czasie co wniosek o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego. Kopię upoważnienia do wglądu do ASMF należy włączyć do załącznika 5.10 do formularza wniosku w Module 1 i skierować do właściwych organów, do których zostanie złożony wniosek. Część wnioskodawcy (otwartą) należy włączyć do Modułu 3.2.S dokumentacji jakości w formacie CTD.

Część ASMF pochodząca od wytwórcy substancji czynnej (zamknięta) musi mieć taki sam układ jak Moduł 3.2.S formatu CTD. Jako część ASMF przedstawia się oddzielne ogólne podsumowanie jakości dotyczące informacji zawartych w części wytwórcy substancji czynnej (zamkniętej).

Jeżeli ASMF stanowi część nowego wniosku, do którego są dołączone dane dotyczące jakości w formacie CTD, to cały ASMF (część otwarta, zamknięta oraz ogólne podsumowanie jakości dla ASMF) przedstawia się w formacie CTD.

Zmiana ASMF

Jeżeli zmiana dotyczy ASMF, dokumentację tej zmiany przedstawia się w formacie CTD. W związku z tym posiadaczowi ASMF zaleca się przeformatowanie całości ASMF. Ułatwia to wprowadzenie zmian dotyczących danych zawartych w ASMF.

Posiadacz ASMF rozróżnia:

1) przeformatowanie danych zawartych w ASMF, już ocenionych przez właściwe organy;

2) nową dokumentację związaną ze zmianą danych zawartych w ASMF.

Jeżeli ASMF został przeformatowany na nowy format CTD bez zmiany zawartych w nim danych, to jego posiadacz musi złożyć podpisaną deklarację, że wersja przeformatowana jest zgodna z dotychczasową.

Posiadacz ASMF jest obowiązany do przesłania części otwartej ASMF przeformatowanej na format CTD zainteresowanym podmiotom odpowiedzialnym w celu aktualizacji pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych, w których dany ASMF został wykorzystany. Po przeformatowaniu ASMF na CTD dopuszcza się pozostawienie w poprzednim formacie danych dotyczących jakości zawartych w dokumentacji produktu leczniczego.

W przypadku zmiany danych zawartych w ASMF, podmiot odpowiedzialny jest obowiązany do zgłoszenia stosownej zmiany właściwym organom. W przypadku zmiany w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu wymagającej złożenia wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, w którym wykorzystywany jest

ASMF, posiadacz ASMF przeformatowuje ASMF na format CTD. Do wniosku należy dołączyć ASMF w nowym formacie.

Certyfikat zgodności z Farmakopeą Europejską (CEP)

W odniesieniu do substancji czynnych opisanych w Farmakopei Europejskiej wnioskodawcy mogą składać CEP w celu zastąpienia niektórych informacji wymaganych w Module 3.

Część dokumentacji dotycząca substancji czynnej odnosi się do CEP w odpowiednich częściach Modułu 3.2.S. CEP zastępuje dane z odpowiednich części, dlatego nie są wymagane żadne dodatkowe informacje oprócz dotyczących specyficznych cech substancji, które nie zostały ujęte w CEP.

Kopię CEP łącznie ze wszystkimi załącznikami należy dołączyć do załącznika 5.10. do formularza wniosku w Module 1 i do Modułu 3.2 R.

CEP może również potwierdzać zgodność z wymaganiami dotyczącymi zakaźne] encefalopatii gąbczastej (Transmissible spongiform encephalopathies), zwanej dalej "TSE".

Wytyczne Unii Europejskiej na temat jakości, bezpieczeństwa i skuteczności

Wnioskodawcy przygotowując dokumentację dołączaną do wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego uwzględniają wytyczne Unii Europejskiej dotyczące jakości, bezpieczeństwa i skuteczności produktów leczniczych, opublikowane przez Komisję Europejską w wytycznych dotyczących produktów leczniczych w Unii Europejskiej, tomy 3A, 3B, 3C: Wytyczne dotyczące jakości, bezpieczeństwa i skuteczności produktów leczniczych stosowanych u ludzi (The rules governing medicinal products in the European Community, volume 3A, 3B, 3C: Guidelines on the quality, safety and efficacy of drag/medicinal products for human use), w ich kolejnych aktualizacjach przyjętych przez CHMP. Wytyczne przyjmowane w ramach działań ICH są uważane za wytyczne Komisji Europejskiej po ich przyjęciu przez CHMP i opublikowaniu. Odwołania do odpowiednich wytycznych Unii Europejskiej lub ICH zostały podane w odpowiednich punktach lub jako aneksy do każdej części dokumentacji. Zaleca się, aby wnioskodawcy sprawdzali stronę EMA (Regulatory Guidance and Procedures - Notes for Guidance).

W odniesieniu do części dokumentacji dotyczącej jakości będą miały także zastosowanie monografie i rozdziały ogólne Farmakopei Europejskiej lub jej tłumaczenia na język polski zawarte w Farmakopei Polskiej (jeżeli Farmakopea Europejska nie zawiera odpowiednich monografii i rozdziałów ogólnych, zastosowanie mają Farmakopea Polska lub odpowiednie farmakopee uznawane w państwach członkowskich).

Dokumentacja dotycząca materiałów pochodzących od przeżuwaczy spełnia wymagania dotyczące TSE.

Tabela korelacji

CTD (NtA, tom 2B, wydanie z maja 2006 r.) w por. do NtA, tom 2B (wydanie z 1998 r.)

MODUŁ 1 - INFORMACJE ADMINISTRACYJNE I INFORMACJE DOTYCZĄCE KATEGORII DOSTĘPNOŚCI PRODUKTU LECZNICZEGO			
CTD	**CTD (NtA, tom 2B, wydanie z 2006 r.)**	**NtA, tom 2B (wydanie z 1998 r.)**	**NtA**
1.0.	Pismo przewodnie	Brak odniesienia	Brak odniesienia
1.1.	Szczegółowy spis treści	Brak odniesienia	Brak odniesienia
1.2.	Formularz wniosku	Dane administracyjne	I A
1.3.	Druki informacyjne	ChPL, informacje na opakowaniach i ulotka dla pacjenta	I B
1.3.1.	ChPL, oznakowanie opakowania i ulotka	ChPL	I B 1
		Propozycja opakowania, informacji na opakowaniach i ulotki dla pacjenta	I B 2
1.3.2.	Projekt graficzny opakowania	Propozycja opakowania, informacji na opakowaniach i ulotki dla pacjenta	I B 2
1.3.3.	Próbka oznakowania opakowania	Brak odniesienia	Brak odniesienia
1.3.4.	Raport z badania czytelności ulotki (konsultacja z docelowymi grupami pacjentów)	Brak odniesienia	Brak odniesienia

1.3.5.	Druki informacyjne już zatwierdzone przez państwa członkowskie	ChPL zatwierdzona wcześniej w państwach członkowskich	I B 3
1.3.6.	Zapis w systemie Braille'a	Brak odniesienia	Brak odniesienia
1.4.	Informacje dotyczące ekspertów	Raporty ekspertów: Podpisy ekspertów	I C
1.4.1.	Informacje dotyczące eksperta z zakresu jakości	Brak odniesienia	Brak odniesienia
1.4.2.	Informacje dotyczące eksperta z zakresu danych nieklinicznych	Brak odniesienia	Brak odniesienia
1.4.3.	Informacje dotyczące eksperta z zakresu danych klinicznych	Brak odniesienia	Brak odniesienia
1.5.	Szczegółowe wymagania dla różnego rodzaju wniosków	Brak odniesienia	Brak odniesienia
1.5.1.	Informacje dotyczące wniosków dla produktów leczniczych zawierających substancje czynne o ugruntowanym zastosowaniu medycznym zgodnie z art. 16 ust. 1 ustawy	Brak odniesienia	Brak odniesienia
1.5.2.	Informacje dotyczące wniosków dla produktów leczniczych będących odpowiednikami referencyjnych produktów leczniczych, wniosków zgodnie z art. 15 ust. 1 ustawy, wniosków odnoszących się do produktu leczniczego niespełniającego wymagań dla odpowiednika referencyjnego produktu leczniczego zgodnie z art. 15 ust. 12 ustawy lub dotyczących podobnych biologicznych produktów leczniczych zgodnie z art. 15 ust. 7 ustawy	Brak odniesienia	Brak odniesienia
1.5.3.	Dodatkowy okres wyłączności danych w rozumieniu art. 15 ust. 3, art. 16 ust. 2a lub art. 23a ust. 3 ustawy	Brak odniesienia	Brak odniesienia
1.5.4.	Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w wyjątkowych okolicznościach	Brak odniesienia	Brak odniesienia
1.5.5.	Warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Brak odniesienia	Brak odniesienia
1.6.	Ocena ryzyka dla środowiska naturalnego	Ocena ryzyka dla środowiska naturalnego	III R i II H
1.6.1.	Ryzyko dla środowiska naturalnego w przypadku produktów leczniczych niezawierających organizmów genetycznie zmodyfikowanych, zwanych dalej "GMO"	Ryzyko dla środowiska naturalnego/ ekotoksyczność w przypadku produktów leczniczych niezawierających GMO	III R
1.6.2.	Ryzyko dla środowiska naturalnego w przypadku produktów leczniczych zawierających GMO	Ryzyko dla środowiska naturalnego w przypadku produktów leczniczych zawierających GMO	II H
1.7.	Informacja dotycząca wyłączności rynkowej dla sierocego produktu leczniczego	Brak odniesienia	Brak odniesienia

1.7.1.	Informacja dotycząca podobieństwa	Brak odniesienia	Brak odniesienia
1.7.2.	Informacja dotycząca wyłączności rynkowej	Brak odniesienia	Brak odniesienia
1.8.	Informacje dotyczące systemu nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych oraz monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego	Brak odniesienia	Brak odniesienia
1.8.1.	Streszczenie opisu systemu nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych	Brak odniesienia	Brak odniesienia
1.8.2.	Plan zarządzania ryzykiem użycia produktu leczniczego wraz ze streszczeniem tego planu	Brak odniesienia	Brak odniesienia
1.9.	Informacje dotyczące badań klinicznych	Brak odniesienia	Brak odniesienia
1.10.	Informacje dotyczące produktów leczniczych stosowanych w pediatrii	Brak odniesienia	Brak odniesienia
	Odpowiedzi na pytania	Odpowiedzi na pytania	
	Dane dodatkowe	Dane dodatkowe	
MODUŁ 2 - PODSUMOWANIA ZAWARTE WE WSPÓLNYM DOKUMENCIE TECHNICZNYM (CTD)			
CTD	**CTD (NtA, tom 2B, wydanie z 2001 r.)**	**NtA, tom 2B (wydanie z 1998 r.)**	**NtA**
2.1.	Ogólny spis treści CTD (Moduły 2, 3, 4 i 5)	Spis treści pozostałej części dokumentacji	I A
2.2.	Wprowadzenie	Profil produktu leczniczego	I C
2.3.	Ogólne podsumowanie jakości	Raport eksperta dotyczący dokumentacji chemicznej, farmaceutycznej i biologicznej	I C 1
2.4.	Przegląd niekliniczny	Raport eksperta dotyczący dokumentacji toksykologicznej i farmakologicznej	I C 2
2.5.	Przegląd kliniczny	Sprawozdanie eksperta dotyczące dokumentacji klinicznej	I C 3
2.6.	Streszczenie danych nieklinicznych	Załączniki do toksykologicznego i farmakologicznego sprawozdania eksperta	I C 2
2.6.1.	Wprowadzenie	W formie opisowej	I C 2
2.6.2.	Streszczenie danych dotyczących farmakologii w formie tekstowej	W formie opisowej	I C 2
2.6.3.	Streszczenie danych dotyczących farmakologii w formie tabel	W formie tabel	I C 2
2.6.4.	Streszczenie danych dotyczących farmakokinetyki w formie tekstowej	W formie opisowej	I C 2
2.6.5.	Streszczenie danych dotyczących farmakokinetyki w formie tabel	W formie tabel	I C 2
2.6.6.	Streszczenie danych dotyczących toksykologii w formie tekstowej	Brak odniesienia	Brak odniesienia

2.6.7.	Streszczenie danych dotyczących toksykologii w formie tabel	W formie tabel	I C 2
2.7.	Podsumowanie kliniczne	Załączniki do klinicznego raportu eksperta	I C 3
2.7.1.	Podsumowanie badań biofarmaceutycznych i odnośnych metod analitycznych	W formie opisowej	I C 3
2.7.2.	Podsumowanie klinicznych badań farmakologicznych	W formie opisowej	I C 3
2.7.3.	Podsumowanie skuteczności klinicznej	W formie opisowej	I C 3
2.7.4.	Podsumowanie bezpieczeństwa klinicznego	W formie opisowej	I C 3
2.7.5.	Piśmiennictwo	Brak odniesienia	Brak odniesienia
2.7.6.	Skrótowe przedstawienie wyników poszczególnych badań	W formie tabel	I C 3

MODUŁ 3 - JAKOŚĆ

CTD	CTD (NtA, tom 2B, wydanie 2001)	NtA, tom 2B (wydanie 1998)	NtA
3.1.	Spis treści Modułu 3	Brak odniesienia	Brak odniesienia
3.2.	Dane zasadnicze	Dokumentacja chemiczna, farmaceutyczna, biologiczna	II
3.2.S.	Substancja czynna	Brak odniesienia	Brak odniesienia
3.2.S.1.	Informacje ogólne	Dane naukowe	II C 1.2
3.2.S.1.1.	Nazewnictwo	Nazewnictwo	II C 1.2.1
3.2.S.1.2.	Struktura	Opis: wzór strukturalny	II C 1.2.2
3.2.S.1.3.	Właściwości ogólne	Charakterystyka	II C 1.2.5
3.2.S.2.	Wytwarzanie	Wytwarzanie	II C 1.2.3
3.2.S.2.1.	Wytwórca	Nazwa, adres wytwórcy	II C 1.2.3
3.2.S.2.2.	Opis procesu wytwarzania i jego kontroli	Droga syntezy lub wytwarzania Opis procesu	II C 1.2.3
3.2.S.2.3.	Kontrola materiałów	Kontrola jakości podczas wytwarzania	II C 1.2.4
3.2.S.2.4.	Kontrole etapów krytycznych i produktów pośrednich	Kontrola jakości podczas wytwarzania	II C 1.2.4
3.2.S.2.5.	Walidacja i ocena procesu	Brak odniesienia	Brak odniesienia
3.2.S.2.6.	Badania rozwojowe procesu wytwarzania	Brak odniesienia	Brak odniesienia
3.2.S.3.	Charakterystyka	Brak odniesienia	Brak odniesienia
3.2.S.3.1.	Opis struktury i innych cech charakterystycznych	Badania rozwojowe	II C 1.2.5
3.2.S.3.2.	Zanieczyszczenia	Zanieczyszczenia	II C 1.2.6
3.2.S.4.	Kontrola substancji czynnej	Specyfikacje i badania kontrolne	II C 1.1
3.2.S.4.1.	Specyfikacja	Specyfikacje i badania kontrolne	II C 1.1
3.2.S.4.2.	Metody analityczne	Specyfikacje i badania kontrolne	II C 1.1
3.2.S.4.3.	Walidacja metod analitycznych	Walidacja metod analitycznych	II C 1.2.5
3.2.S.4.4.	Badania serii	Badanie serii	II C 1.2.7
3.2.S.4.5.	Uzasadnienie specyfikacji	Uzasadnienie wyboru stosowanych rutynowo metod analitycznych i wzorców	II C 1.2.5
3.2.S.5.	Wzorce lub materiały odniesienia	Pełna charakterystyka wzorca	II C 1.2.5

		pierwotnego Badanie serii: materiały odniesienia	II C 1.2.7
3.2.S.6.	Opakowanie bezpośrednie i system jego zamknięcia	Brak odniesienia	Brak odniesienia
3.2.S.7.	Trwałość	Badania trwałości substancji czynnych	II F 1
3.2.P.	Produkt leczniczy	Brak odniesienia	Brak odniesienia
3.2.P.1.	Opis i skład produktu leczniczego	Skład i opakowanie (zwięzły opis)	II A 1 II A 2
3.2.P.2.	Badania rozwojowe nad produktem leczniczym	Badania rozwojowe nad produktem leczniczym i postać do badania klinicznego	II A 4 II A 3
3.2.P.3.	Wytwarzanie	Opis procesu wytwarzania	II B
3.2.P.3.1.	Wytwórca	Dane administracyjne	I A
3.2.P.3.2.	Skład serii	Przepis technologiczny	II B 1
3.2.P.3.3.	Opis procesu wytwarzania i jego kontroli	Opis procesu wytwarzania (w tym kontrola na etapach pośrednich i pakowanie)	II B 2
3.2.P.3.4.	Kontrole etapów krytycznych i produktów pośrednich	Opis procesu wytwarzania (w tym kontrola na etapach pośrednich i pakowanie)	II B 2
3.2.P.3.5.	Walidacja i ocena procesu	Walidacja procesu	II B 3
3.2.P.4.	Kontrola substancji pomocniczych	Substancje pomocnicze	II C 2
3.2.P.4.1.	Specyfikacje	Specyfikacje i badania kontrolne	II C 2.1
3.2.P.4.2.	Metody analityczne	Specyfikacje i badania kontrolne	II C 2.1
3.2.P.4.3.	Walidacja metod analitycznych	Dane naukowe	II C 2.2
3.2.P.4.4.	Uzasadnienie specyfikacji	Dane naukowe	II C 2.2
3.2.P.4.5.	Substancje pomocnicze pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego	Brak odniesienia	Brak odniesienia
3.2.P.4.6.	Nowe substancje pomocnicze (zgodnie z A.3)	Substancje pomocnicze nieopisane w farmakopei Dane naukowe	II C 2.2.1 II C 2.2
3.2.P.5.	Kontrola produktu leczniczego	Badania kontrolne produktu końcowego	II E
3.2.P.5.1.	Specyfikacje	Specyfikacje produktu leczniczego Specyfikacje obowiązujące do końca proponowanego okresu ważności	II E 1.1 II F 2
3.2.P.5.2.	Metody analityczne	Metody kontroli	II E 1.2
3.2.P.5.3.	Walidacja metod analitycznych	Walidacja metod analitycznych	II E 2.1
3.2.P.5.4.	Badania serii	Badanie serii	II E 2.2
3.2.P.5.5.	Charakterystyka zanieczyszczeń	Brak odniesienia	Brak odniesienia
3.2.P.5.6.	Uzasadnienie specyfikacji	Uzasadnienie wyboru stosowanych rutynowo metod analitycznych i wzorców	II E 2.1
3.2.P.6.	Wzorce lub materiały odniesienia	Badanie serii: materiały odniesienia	II E 2.2
3.2.P.7.	Opakowanie bezpośrednie i system jego zamknięcia	Opakowanie bezpośrednie	II C 3
3.2.P.8.	Trwałość	Badania trwałości produktu końcowego	II F 2
3.2.A.	Załączniki	Brak odniesienia	Brak odniesienia

3.2.A.1.	Pomieszczenia i wyposażenie produkcyjne	Brak odniesienia	Brak odniesienia
3.2.A.2.	Ocena bezpieczeństwa pod kątem przypadkowych zanieczyszczeń	Brak odniesienia	Brak odniesienia
3.2.A.3.	Substancje pomocnicze	Brak odniesienia	Brak odniesienia
3.2.R.	Informacje regionalne	Walidacja procesu	II B 3
3.3.	Piśmiennictwo	Inne informacje	II Q
MODUŁ 4 - SPRAWOZDANIA Z BADAŃ NIEKLINICZNYCH			
CTD	**CTD (NtA, tom 2B, wydanie 2001)**	**NtA, tom 2B (wydanie 1998)**	**NtA**
4.1.	Spis treści Modułu 4	Brak odniesienia	Brak odniesienia
4.2.	Sprawozdania z badań	Dokumentacja toksykofarmakologiczna	III
4.2.1.	Farmakologia	Farmakodynamika	III F
4.2.1.1.	Farmakodynamika związana ze wskazaniami	Efekty farmakodynamiczne związane ze wskazaniami	III F 1
4.2.1.2.	Farmakodynamika niezwiązana ze wskazaniami	Farmakodynamika ogólna	III F 2
4.2.1.3.	Farmakologia bezpieczeństwa	Farmakodynamika ogólna	III F 2
4.2.1.4.	Farmakodynamiczne interakcje produktu leczniczego	Interakcje produktu leczniczego	III F 3
4.2.2.	Farmakokinetyka	Farmakokinetyka	III G
4.2.2.1.	Metody analityczne i sprawozdania z walidacji	Pozostałe informacje	III Q
4.2.2.2.	Wchłanianie	Wchłanianie po podaniu jednorazowym; wchłanianie po podaniu wielokrotnym	III G 1 III G 2
4.2.2.3.	Dystrybucja	Dystrybucja u zdrowych zwierząt i zwierząt w ciąży	III G 3
4.2.2.4.	Metabolizm	Biotransformacja	III G 4
4.2.2.5.	Wydalanie	Farmakokinetyka	III G 1, 2
4.2.2.6.	Farmakokinetyczne interakcje produktu leczniczego (niekliniczne)	Brak odniesienia	Brak odniesienia
4.2.2.7.	Inne badania farmakokinetyczne	Brak odniesienia	Brak odniesienia
4.2.3.	Toksykologia	Toksyczność	III A
4.2.3.1.	Toksyczność po podaniu jednorazowym	Badania toksyczności po podaniu jednorazowym	III A 1
4.2.3.2.	Toksyczność po podaniu wielokrotnym	Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym	III A 2
4.2.3.3.	Genotoksyczność	Potencjał mutagenny	III D
4.2.3.4.	Rakotwórczość	Potencjał rakotwórczy	III E
4.2.3.5.	Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa	Toksyczność dla zarodka, płodu i okołoporodowa	III B III C
4.2.3.6.	Tolerancja miejscowa	Tolerancja miejscowa	III H
4.2.3.7.	Inne badania nad toksycznością	Pozostałe informacje	III Q
4.3.	Piśmiennictwo	Pozostałe informacje	III Q
MODUŁ 5 - SPRAWOZDANIA Z BADAŃ KLINICZNYCH			
CTD	**CTD (NtA, tom 2B, wydanie 2001)**	**NtA, tom 2B (wydanie 1998)**	**NtA**
5.1.	Spis treści Modułu 5	Brak odniesienia	Brak odniesienia

5.2.	Tabelaryczny spis wszystkich badań klinicznych	Sprawozdanie ekspertów na temat dokumentacji klinicznej, załącznik 2 pisemne streszczenie - przegląd tabelaryczny	I C 3
5.3.	Sprawozdania z badań klinicznych	Dokumentacja kliniczna	IV
5.3.1.	Sprawozdania z badań biofarmaceutycznych	Farmakokinetyka	IV A 2
5.3.2.	Sprawozdania z badań dotyczących farmakokinetyki z zastosowaniem biomateriałów pochodzenia ludzkiego	Farmakokinetyka	IV A 2
5.3.3.	Sprawozdania z badań farmakokinetycznych u ludzi	Farmakokinetyka	IV A 2
5.3.4.	Sprawozdania z badań farmakodynamicznych u ludzi	Farmakodynamika	IV A 1
5.3.5.	Sprawozdanie z badań skuteczności i bezpieczeństwa	Badania kliniczne	IV B 1
5.3.6.	Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania po wprowadzeniu do obrotu	Dane zebrane po wprowadzeniu do obrotu (jeżeli to dotyczy)	IV B 2
5.3.7.	Formularze opisu przypadków i wykaz poszczególnych pacjentów	Załącznik do każdego sprawozdania z przypadku klinicznego, jeżeli zostało złożone (załącznik 16.3)	IV B 1
5.4.	Piśmiennictwo	Opublikowane i niepublikowane doświadczenia (inne niż w pkt 1 NtA) Inne informacje	IV B 3 IV Q

Moduł 1

Informacje administracyjne i informacje dotyczące stosowania produktów leczniczych

Moduł 1 Spis treści

1.0. Pismo przewodnie
1.1. Szczegółowy spis treści
1.2. Formularz wniosku
1.3. Druki informacyjne
1.3.1. ChPL, oznakowanie opakowania i ulotka
1.3.2. Projekt graficzny opakowania
1.3.3. Próbka oznakowania opakowania
1.3.4. Raport z badania czytelności ulotki (konsultacja z docelowymi grupami pacjentów)
1.3.5. Druki informacyjne już zatwierdzone przez państwa członkowskie
1.3.6. Zapis w systemie Braille'a
1.4. Informacje dotyczące ekspertów
1.4.1. Informacje dotyczące eksperta z zakresu jakości
1.4.2. Informacje dotyczące eksperta z zakresu danych nieklinicznych
1.4.3. Informacje dotyczące eksperta z zakresu danych klinicznych
1.5. Szczegółowe wymagania dla różnego rodzaju wniosków
1.5.1. Informacje dotyczące wniosków dla produktów leczniczych zawierających substancje czynne o ugruntowanym zastosowaniu medycznym zgodnie z art. 16 ust. 1 ustawy
1.5.2. Informacje dotyczące wniosków dla produktów leczniczych będących odpowiednikami referencyjnych produktów leczniczych, wniosków zgodnie z art. 15 ust. 1 ustawy, wniosków odnoszących się do produktu leczniczego niespełniającego wymagań dla odpowiednika referencyjnego produktu leczniczego zgodnie z art.

15 ust. 12 ustawy lub wniosków dotyczących podobnych biologicznych produktów leczniczych zgodnie z art. 15 ust. 7 ustawy

1.5.3. Dodatkowy okres wyłączności danych w rozumieniu art. 15 ust. 3, art. 16 ust. 2a lub art. 23a ust. 3 ustawy

1.5.4. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w wyjątkowych okolicznościach

1.5.5. Warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

1.6. Ocena ryzyka dla środowiska naturalnego

1.6.1. Ryzyko dla środowiska naturalnego w przypadku produktów leczniczych niezawierających GMO

1.6.2. Ryzyko dla środowiska naturalnego w przypadku produktów leczniczych zawierających GMO

1.7. Informacja dotycząca wyłączności rynkowej dla sierocego produktu leczniczego

1.7.1. Informacja dotycząca podobieństwa

1.7.2. Informacja dotycząca wyłączności rynkowej

1.8. Informacje dotyczące systemu nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych oraz monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego

1.8.1. Streszczenie opisu systemu nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

1.8.2. Plan zarządzania ryzykiem użycia produktu leczniczego wraz ze streszczeniem tego planu

1.9. Informacje dotyczące badań klinicznych

1.10. Informacje dotyczące produktów leczniczych stosowanych w pediatrii

Odpowiedzi na pytania

Dodatkowe dane

1.0. Pismo przewodnie

W tym miejscu załącza się pismo przewodnie do wniosku.

W razie potrzeby można do pisma przewodniego załączyć "Uwagi dla oceniających" z dodatkowymi informacjami ułatwiającymi poruszanie się po dokumentacji w szczególności hiperlinki oraz prezentację tomów.

W przypadku wniosków składanych w formie papierowej należy dołączyć stosowne pismo przewodnie skierowane do właściwego zainteresowanego państwa członkowskiego.

1.1. Szczegółowy spis treści

Do każdego rodzaju wniosku dołącza się szczegółowy spis treści obejmujący wszystkie punkty Modułu będącego częścią danego wniosku. W przypadku nowych wniosków uwzględnia się wszystkie punkty.

Spis treści odzwierciedla zawartość przedłożonej dokumentacji i uwzględnia załącznik do wytycznych dotyczących struktury CTD dokumentacji w sprawie rejestracji produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Organisation of the common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use M4 (ICH M4)), opublikowany na stronie: http://www.ich.org.

Moduł 1 Spis treści

1.0. Pismo przewodnie

1.1. Szczegółowy spis treści

1.2. Formularz wniosku

1.3. Druki informacyjne

1.3.1. ChPL, oznakowanie opakowania i ulotka

1.3.2. Projekt graficzny opakowania

1.3.3. Próbka oznakowania opakowania

1.3.4. Raport z badania czytelności ulotki (konsultacja z docelowymi grupami pacjentów)

1.3.5. Druki informacyjne już zatwierdzone przez państwa członkowskie

1.3.6. Zapis w systemie Braille'a

1.4. Informacje dotyczące ekspertów

1.4.1. Informacje dotyczące eksperta z zakresu jakości

1.4.2. Informacje dotyczące eksperta z zakresu danych nieklinicznych

1.4.3. Informacje dotyczące eksperta z zakresu danych klinicznych

1.5. Szczegółowe wymagania dla różnego rodzaju wniosków

1.5.1. Informacje dotyczące wniosków dla produktów leczniczych zawierających substancje czynne o ugruntowanym zastosowaniu medycznym zgodnie z art. 16 ust. 1 ustawy
1.5.2. Informacje dotyczące wniosków dla produktów leczniczych będących odpowiednikami referencyjnych produktów leczniczych, dotyczące wniosków zgodnie z art. 15 ust. 1 ustawy, wniosków odnoszących się do produktu leczniczego niespełniającego wymagań dla odpowiednika referencyjnego produktu leczniczego zgodnie z art. 15 ust. 12 ustawy lub wniosków dotyczących podobnych biologicznych produktów leczniczych zgodnie z art. 15 ust. 7 ustawy
1.5.3. Dodatkowy okres wyłączności danych w rozumieniu art. 15 ust. 3, art. 16 ust. 2a lub art. 23a ust. 3 ustawy
1.5.4. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w wyjątkowych okolicznościach
1.5.5. Warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu
1.6. Ocena ryzyka dla środowiska naturalnego
1.6.1. Ryzyko dla środowiska naturalnego w przypadku produktów leczniczych niezawierających GMO
1.6.2. Ryzyko dla środowiska naturalnego w przypadku produktów leczniczych zawierających GMO
1.7. Informacja dotycząca wyłączności rynkowej dla sierocego produktu leczniczego
1.7.1. Informacja dotycząca podobieństwa
1.7.2. Informacja dotycząca wyłączności rynkowej
1.8. Informacje dotyczące systemu nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych oraz monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego
1.8.1. Streszczenie opisu systemu nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych
1.8.2. Plan zarządzania ryzykiem użycia produktu leczniczego wraz ze streszczeniem tego planu
1.9. Informacje dotyczące badań klinicznych
1.10. Informacje dotyczące produktów leczniczych stosowanych w pediatrii
Odpowiedzi na pytania
Dodatkowe dane
Moduł 2 Podsumowania zawarte w CTD
2.1. Spis treści CTD (Moduły 2-5)
2.2. Wprowadzenie
2.3. Ogólne podsumowanie jakości - wprowadzenie
2.3.S. Ogólne podsumowanie jakości - substancja czynna
2.3.P. Ogólne podsumowanie jakości - produkt leczniczy
2.3.A. Ogólne podsumowanie jakości - załączniki
2.3.R. Ogólne podsumowanie jakości - informacje regionalne
2.4. Przegląd niekliniczny
2.5. Przegląd kliniczny
2.6. Streszczenie danych nieklinicznych
2.6.1. Wprowadzenie
2.6.2. Streszczenie danych dotyczących farmakologii w formie tekstowej
2.6.3. Streszczenie danych dotyczących farmakologii w formie tabel
2.6.4. Streszczenie danych dotyczących farmakokinetyki w formie tekstowej
2.6.5. Streszczenie danych dotyczących farmakokinetyki w formie tabel
2.6.6. Streszczenie danych dotyczących toksykologii w formie tekstowej
2.6.7. Streszczenie danych dotyczących toksykologii w formie tabel
2.7. Podsumowania kliniczne
2.7.1. Podsumowanie badań biofarmaceutycznych i odnośnych metod analitycznych
2.7.2. Podsumowanie klinicznych badań farmakologicznych
2.7.3. Podsumowanie skuteczności klinicznej
2.7.4. Podsumowanie bezpieczeństwa klinicznego
2.7.5. Piśmiennictwo

2.7.6. Podsumowanie wyników poszczególnych badań

Moduł 3 Jakość

3.1. Spis treści Modułu 3

3.2. Dane zasadnicze

3.3. Piśmiennictwo

Moduł 4 Sprawozdania z badań nieklinicznych

4.1. Spis treści Modułu 4

4.2. Sprawozdania z badań

4.3. Piśmiennictwo

Moduł 5 Sprawozdania z badań klinicznych

5.1. Spis treści Modułu 5

5.2. Tabelaryczny spis wszystkich badań klinicznych

5.3. Sprawozdania z badań klinicznych

5.4. Piśmiennictwo

1.2. Formularz wniosku

Moduł 1.2. może być wykorzystany jako formularz wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego składany w państwie członkowskim w ramach procedury narodowej, procedury wzajemnego uznania lub procedury zdecentralizowanej.

W zależności od rodzaju wniosku załącza się odpowiedni formularz.

1.3. Druki informacyjne

Zgodnie z art. 10 ust. 2 pkt 11 i 12 oraz art. 11 ustawy/art. 8 ust. 3 lit. j, art. 11 oraz z tytułem V dyrektywy 2001/83/WE podmiot odpowiedzialny musi załączyć do wniosku propozycję ChPL, oznakowania opakowania i ulotki.

1.3.1. ChPL, oznakowanie opakowania i ulotka

Właściwe organy państw członkowskich oraz EMA opublikowały wzory druków informacyjnych we wszystkich językach.

Druki informacyjne muszą być przedstawione w obowiązującym formacie i układzie (zgodnie z wytycznymi grupy roboczej EMA ds. zapewnienia odpowiedniej jakości lingwistycznej druków informacyjnych produktów leczniczych (Working Group on Quality Review of Documents), zwanej dalej "QRD", opublikowanymi na stronie EMA) z wykorzystaniem elektronicznych wzorów druków informacyjnych zamieszczonych na stronie EMA:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing000134.jsp&mid=WC0b01ac0580022c59&murl=menus/regulations/regulations.jsp&jsenabled=true#section3

Kompletny zestaw: ChPL, załącznik II, oznakowanie opakowania, ulotkę, należy ułożyć według wersji językowych (w kolejności alfabetycznej). Przygotowując ten punkt Modułu 1, uwzględnia się dokumenty zawierające wskazówki dotyczące sposobu składania i układu informacji o produkcie leczniczym w formie papierowej lub formacie elektronicznym, w szczególności wzory QRD, wskazówki EMA dotyczące okresu po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego.

W przypadku druków informacyjnych we wnioskach składanych w wersji papierowej:

1) poszczególne wersje językowe oddziela się od siebie przekładką;

2) ChPL, załącznik II, oznakowanie opakowania i ulotkę oddziela się zakładką.

1.3.2. Projekt graficzny opakowania

Zgodnie z art. 10 ust. 2 pkt 12 ustawy/art. 8 ust. 3 lit. j dyrektywy 2001/83/WE do wniosku musi być dołączony graficzny projekt zewnętrznego oraz bezpośredniego opakowania produktu leczniczego.

Do wniosku dołącza się szczegółowy wykaz projektów graficznych.

1.3.3. Próbka oznakowania opakowania

Próbka oznakowania opakowania jest to egzemplarz wydrukowanego zewnętrznego i bezpośredniego opakowania oraz ulotki dołączanej do opakowania.

Do składanych próbek należy dołączyć szczegółowy ich wykaz. Jeżeli Moduł 1 jest składany w formacie elektronicznym, należy tylko dołączyć szczegółowy wykaz próbek, a oddzielnie złożyć same próbki.

1.3.4. Raport z badania czytelności ulotki (konsultacja z docelowymi grupami pacjentów)

Zgodnie art. 10 ust. 2 pkt 12 ustawy/art. 59 ust. 3 i art. 61 ust. 1 dyrektywy 2001/83/WE ulotka musi być przygotowana po konsultacji z docelową grupą pacjentów, w celu zapewnienia, że jest ona czytelna, jasna, a informacje łatwe do zastosowania, a wyniki oceny dokonanej we współpracy z docelowymi grupami pacjentów przedkłada się właściwym organom.

Wymagania w zakresie badania czytelności ulotki opublikowano w wytycznych Komisji Europejskiej, opublikowanych na stronie Komisji Europejskiej:

http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/2009_01_12_readability_guideline_final_en.pdf

1.3.5. Druki informacyjne zatwierdzone przez właściwe organy (jeżeli dotyczy)

1.3.6. Zapis w systemie Braille' a (jeżeli dotyczy)

Zgodnie z art. 26 ust. 1a ustawy/art. 56a dyrektywy 2001/83/WE nazwa produktu leczniczego na opakowaniu musi być zapisana w systemie Braille'a.

Ponadto tekst zapisany w systemie Braille'a (normalną czcionką) na opakowaniu zewnętrznym musi być uwzględniony (jeżeli dotyczy) w punkcie 16 wzoru druków informacyjnych, dotyczącym opakowania zewnętrznego i zaznaczony kropkami na projektach graficznych (jeżeli dotyczy i jeżeli istnieje taka możliwość).

1.4. Informacje dotyczące ekspertów

Zgodnie z art. 10 ust. 2 pkt 4 ustawy/art. 12 dyrektywy 2001/83/WE eksperci muszą sporządzić szczegółowe raporty na temat dokumentacji wchodzącej w skład Modułów 3, 4 i 5.

Ponadto art. 10 ust. 2 pkt 9 ustawy/art. 12 ust. 1 i część I ust. 1.4.1 załącznika I do dyrektywy 2001/83/WE odnoszą się do kwalifikacji ekspertów sporządzających i podpisujących raporty dotyczące poszczególnych części dokumentacji.

Wymagania w zakresie podpisanych raportów ekspertów spełnia się, włączając:

1) podsumowanie jakości, przegląd i streszczenie danych nieklinicznych oraz przegląd i podsumowanie kliniczne - do Modułu 2;

2) oświadczenia podpisane przez ekspertów - do Modułu 1.4;

3) zwięzłą informację o wykształceniu, odbytych szkoleniach oraz doświadczeniu zawodowym - do Modułu 1.4.

W przypadku wniosków składanych po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego przedkłada się aktualne odpowiednie oświadczenia ekspertów.

W przypadku gdy podmioty odpowiedzialne chcą takie oświadczenia odróżnić od poprzednio składanych oświadczeń, na górze strony można umieścić numer procedury nadany przez właściwy organ państwa członkowskiego.

1.4.1. Informacje dotyczące eksperta z zakresu jakości

W oświadczeniu ekspert potwierdza, że wypełnił obowiązki określone w art. 10 ust. 2 pkt 9 ustawy/art. 12 oraz części I ust. 1.4.1 załącznika I do dyrektywy 2001/83/WE.

JAKOŚĆ	
Imię i nazwisko eksperta:	Podpis: .....
Adres:	
Data:	

Do oświadczenia zgodnie z załącznikiem I dyrektywy 2001/83/WE dołącza się zwięzłą informację (curriculum vitae) na temat wykształcenia eksperta, odbytych przez niego szkoleń oraz doświadczenia zawodowego.

1.4.2. Informacje dotyczące eksperta z zakresu danych nieklinicznych

W oświadczeniu ekspert potwierdza, że wypełnił obowiązki określone w art. 10 ust. 2 pkt 9 ustawy/art. 12 oraz części I ust. 1.4.1 załącznika I dyrektywy 2001/83/WE.

CZĘŚĆ NIEKLINICZNA (farmakologia, farmakokinetyka, toksykologia)	
Imię i nazwisko eksperta:	Podpis: .....
Adres:	
Data:	

Do oświadczenia zgodnie z załącznikiem I dyrektywy 2001/83/WE dołącza się zwięzłą informację (curriculum vitae) na temat wykształcenia eksperta, odbytych przez niego szkoleń oraz doświadczenia zawodowego.

1.4.3. Informacje dotyczące eksperta z zakresu danych klinicznych

W oświadczeniu ekspert potwierdza, że wypełnił obowiązki określone w art. 10 ust. 2 pkt 9 ustawy/art. 12 oraz części I ust. 1.4.1 załącznika I dyrektywy 2001/83/WE.

BADANIA KLINICZNE	
Imię i nazwisko eksperta:	Podpis:.....
Adres:	
Data:	

Do oświadczenia zgodnie z załącznikiem I dyrektywy 2001/83/WE dołącza się zwięzłą informację (curriculum vitae) na temat wykształcenia eksperta, odbytych przez niego szkoleń oraz doświadczenia zawodowego.

1.5. Szczegółowe wymagania dla różnego rodzaju wniosków

1.5.1. Informacje dotyczące wniosków dla produktów leczniczych zawierających substancje czynne o ugruntowanym zastosowaniu medycznym zgodnie z art. 16 ust. 1 ustawy.

W przypadku wniosków przygotowanych zgodnie z art. 16 ust. 1 ustawy/art. 10a dyrektywy 2001/83/WE podmiot odpowiedzialny zamieszcza dokument (nie więcej niż 5 stron) podsumowujący podstawy i dowody wykorzystane do wykazania, że substancja czynna albo substancje czynne produktu leczniczego mają ugruntowane zastosowanie medyczne oraz akceptowalny poziom bezpieczeństwa i uznaną skuteczność, tak jak zostało to przedstawione w części II załącznika I dyrektywy 2001/83/WE.

1.5.2. Informacje dotyczące wniosków dla produktów leczniczych będących odpowiednikami referencyjnych produktów leczniczych, dotyczące wniosków składanych zgodnie z art. 15 ust. 1 ustawy, wniosku odnoszącego się do produktu leczniczego nie spełniając ego wymagań dla odpowiednika referencyjnego produktu leczniczego zgodnie z art. 15 ust. 12 ustawy lub podobnych biologicznych produktów leczniczych zgodnie z art. 15 ust. 7 ustawy.

W przypadku wniosków składanych na podstawie art. 15 ust. 1, 7 lub 12 ustawy/art. 10 ust. 1, 3 lub 4 dyrektywy 2001/83/WE podmiot odpowiedzialny zamieszcza dokument (nie więcej niż 5 stron) podsumowujący podstawy i dowody wykorzystane do wykazania, że dany produkt leczniczy, którego dotyczy wniosek, jest:

1) odpowiednikiem referencyjnego produktu leczniczego na podstawie art. 15 ust. 1 ustawy/art. 10 ust. 1 dyrektywy 2001/83/WE

Streszczenie powinno zawierać szczegółowe informacje dotyczące produktu leczniczego, jego jakościowego i ilościowego składu w odniesieniu do substancji czynnych oraz postaci farmaceutycznej, jego charakterystyki pod względem bezpieczeństwa/skuteczności w odniesieniu do substancji czynnych referencyjnego produktu leczniczego, a także w razie potrzeby szczegółowe dane dotyczące biodostępności i biorównoważności danego produktu leczniczego.

Sole, estry, etery, izomery, mieszaniny izomerów, kompleksy lub pochodne dopuszczonej do obrotu substancji czynnej uważa się za tę samą substancję czynną, jeżeli nie różnią się one w sposób znaczący od substancji czynnej swoimi właściwościami w odniesieniu do bezpieczeństwa lub skuteczności;

2) produktem leczniczym określonym w art. 15 ust. 12 ustawy/art. 10 ust. 3 dyrektywy 2001/83/WE

Streszczenie powinno zawierać szczegółowe informacje dotyczące produktu leczniczego, jego substancji czynnej, postaci farmaceutycznej, mocy, wskazań do stosowania, drogi podania w porównaniu z referencyjnym produktem leczniczym, a także w razie potrzeby szczegółowe informacje dotyczące biodostępności i biorównoważności danego produktu leczniczego;

3) podobnym biologicznym produktem leczniczym określonym w art. 15 ust. 7 ustawy/art. 10 ust. 4 dyrektywy 2001/83/WE

Streszczenie powinno zawierać szczegółowe informacje dotyczące podobnego biologicznego produktu leczniczego, zawartej w nim substancji czynnej, materiałów wyjściowych i procesu wytwarzania. Podaje się różnice w stosunku do referencyjnego produktu leczniczego. Omawia się wszelkie zmiany wprowadzone w procesie rozwoju, które mogą wpłynąć na podobieństwo. Omawia się porównywalność z referencyjnym produktem leczniczym pod względem jakości, bezpieczeństwa i skuteczności oraz podaje się referencyjny produkt leczniczy stosowany w badaniach porównawczych dotyczących jakości, bezpieczeństwa i skuteczności danego produktu leczniczego (stosownie do wymagań).

Nie powtarza się informacji zamieszczonych w Module 1.2. Jednak w stosownych przypadkach podaje się dodatkowe szczegółowe informacje dotyczące danych wymienionych we wniosku.

Przegląd dotyczący wybranego w celach porównawczych referencyjnego produktu leczniczego

Produkt wnioskowany
Nazwa, moc, postać farmaceutyczna: Podmiot odpowiedzialny:

Przegląd dotyczący referencyjnego produktu leczniczego wybranego w celach porównawczych w zakresie jakości

Nazwa referencyjnego produktu leczniczego, moc, postać farmaceutyczna	Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (państwo)	Miejsce wytwarzania produktu końcowego	Miejsce zwolnienia serii na obszarze EOG	Uwagi

Przegląd dotyczący referencyjnego produktu leczniczego wybranego w celach porównawczych w zakresie dokumentacji nieklinicznej

Nazwa referencyjnego produktu leczniczego, moc, postać farmaceutyczna	Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i państwo członkowskie	Miejsce wytwarzania produktu końcowego	Miejsce zwolnienia serii na obszarze EOG	Badanie numer - krótki opis rodzaju badania np. PK, PD, toksykologia	Uwagi

Przegląd dotyczący referencyjnego produktu leczniczego wybranego w celach porównawczych w zakresie dokumentacji klinicznej

Nazwa referencyjnego produktu leczniczego, moc, postać farmaceutyczna	Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i państwo członkowskie	Miejsce wytwarzania produktu końcowego	Miejsce zwolnienia serii na obszarze EOG	Badanie numer - krótki opis rodzaju badania np. PK, PD, skuteczność kliniczna	Uwagi

1.5.3. Dodatkowy okres wyłączności danych w rozumieniu art. 15 ust. 3, art. 16 ust. 2a lub art. 23a ust. 3 ustawy

Ten punkt jest wymagany w przypadku, gdy podmiot odpowiedzialny występuje o przyznanie dodatkowego okresu wyłączności danych, wnioskując o nowe wskazanie terapeutyczne, o zmianę kategorii dostępności zgodnie z następującymi przepisami:

1) art. 15 ust. 3 ustawy/art. 10 ust. 1 dyrektywy 2001/83/WE i art. 14 ust. 11 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. ustanawiającego wspólnotowe procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych i nadzoru nad nimi oraz ustanawiającego Europejską Agencję Leków (Dz. Urz. UE L 136 z 30.04.2004, str. 1, z późn. zm.; Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 13, t. 34, str. 229), zwanego dalej "rozporządzeniem nr 726/2004/WE", w przypadku gdy w okresie 8 lat od dnia wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu referencyjnego produktu leczniczego, zostanie wydana decyzja o dodaniu nowego wskazania lub wskazań, które stanowią znaczące korzyści kliniczne, okres 10 lat ulega wydłużeniu na okres nieprzekraczający 12 miesięcy;

2) art. 16 ust. 2a/art. 10 ust. 5 dyrektywy 2001/83/WE w przypadku złożenia wniosku zawierającego nowe wskazanie terapeutyczne oparte na podstawie przeprowadzonych istotnych badań nieklinicznych lub klinicznych dla substancji o ugruntowanym zastosowaniu medycznym, udziela się rocznego okresu wyłączności danych od dnia wydania decyzji w sprawie;

3) art. 23a ust. 3 ustawy/art. 74a dyrektywy 2001/83/WE w przypadku gdy została udzielona zgoda na zmianę kategorii produktu leczniczego na podstawie istotnych badań przedklinicznych lub badań klinicznych, Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, zwany dalej "Prezesem Urzędu", nie uwzględnia wyników tych badań podczas rozpatrywania złożonego przez inny podmiot odpowiedzialny wniosku o zmianę kategorii dostępności produktu leczniczego zawierającego tę samą substancję czynną przez okres jednego roku od udzielenia zgody na pierwszą zmianę.

Wymagania związane z art. 15 ust. 3 ustawy/art. 10 ust. 1 dyrektywy 2001/83/WE i art. 14 ust. 11 rozporządzenia (WE) nr 726/2004.

Podmiot odpowiedzialny w tej części dokumentacji powinien przedstawić raport uzasadniający dodanie nowego wskazania lub wskazań, które stanowią znaczące korzyści kliniczne w porównaniu ze stosowaną dotychczas praktyką. Raport powinien liczyć od 5 do 10 stron i powinien obejmować:

1) uzasadnienie dodania nowego wskazania w porównaniu z dotychczas zatwierdzonymi wskazaniami;

2) szczegółowe dane w zakresie dotychczas stosowanych terapii w odniesieniu do wnioskowanego nowego wskazania;

3) uzasadnienie znaczących korzyści klinicznych wynikających z nowego wskazania w porównaniu ze stosowaną dotychczas praktyką.

Sprawozdania z badań i odniesienia do literatury fachowej zamieszcza się w odpowiednich Modułach dokumentacji i odpowiednio do nich nawiązuje.

Należy zapoznać się z wytyczną Komisji Europejskiej na temat wymaganych danych do poparcia znaczących korzyści klinicznych wynikających z nowego wskazania w porównaniu ze stosowaną dotychczas praktyką w celu uzyskania przedłużenia okresu wyłączności danych (11 lat) (Commission Guideline on elements required to support the significant clinical benefit in comparison with existing therapies of new therapeutic indication in order to benefit from an extended (11 years) Marketing Protection period) zamieszczoną na stronie Komisji Europejskiej: (http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/guideline_14-11-2007_en.pdf).

Wymagania związane z art. 16 ust. 2a ustawy/art. 10 ust. 5 dyrektywy 2001/83/WE.

Podmiot odpowiedzialny w tej części dokumentacji powinien przedstawić raport uzasadniający złożenie wniosku zawierającego nowe wskazanie terapeutyczne oraz że istotne badania niekliniczne lub kliniczne zostały przeprowadzone w odniesieniu do wnioskowanego wskazania. Raport powinien liczyć od 5 do 10 stron i powinien obejmować:

1) wstęp;

2) uzasadnienie nowego wskazania w porównaniu z dotychczas zatwierdzonymi wskazaniami;

3) uzasadnienie, że istotne badania niekliniczne lub kliniczne zostały przeprowadzone w odniesieniu do wnioskowanego wskazania;

4) uzasadnianie, że substancja czynna bądź substancje czynne produktu leczniczego mają ugruntowane zastosowanie medyczne oraz akceptowalny poziom bezpieczeństwa i uznaną skuteczność, tak jak zostało to przedstawione w części II załącznika I dyrektywy 2001/83/WE.

Sprawozdania z badań i odniesienia do literatury fachowej zamieszcza się w odpowiednich Modułach dokumentacji i odpowiednio do nich nawiązuje.

Należy zapoznać się z wytyczną Komisji Europejskiej na temat nowych wskazań terapeutycznych dla substancji o ugruntowanym zastosowaniu medycznym (Guideline on new therapeutic indication for a well-established substance) umieszczonej na stronie Komisji Europejskiej:

(http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/10%20_5_%20guideline_11-2007_en.pdf)

Wymagania związane z art. 23a ust. 3 ustawy/art. 74a dyrektywy 2001/83/WE.

Obowiązek wystąpienia o jeden rok wyłączności danych w związku ze zmianą kategorii dostępności produktu leczniczego spoczywa na podmiocie odpowiedzialnym.

Podmiot odpowiedzialny musi poprzeć swoje wystąpienie, zamieszczając w tym punkcie uzasadnienie potwierdzające, że wniosek dotyczący zmiany kategorii dostępności zawiera wyniki przeprowadzonych istotnych badań przedklinicznych lub badań klinicznych.

Uzasadnienie powinno liczyć od 5 do 10 stron i powinno obejmować:

1) podsumowanie badań przedklinicznych lub klinicznych przeprowadzonych w związku ze zmianą kategorii dostępności;

2) uzasadnienie, dlaczego przeprowadzone w związku ze zmianą kategorii dostępności badania przedkliniczne lub kliniczne powinny być postrzegane jako istotne.

Sprawozdania z badań i odniesienia do literatury fachowej zamieszcza się w odpowiednich Modułach dokumentacji i odpowiednio do nich nawiązuje.

Należy zapoznać się z wytyczną Komisji Europejskiej na temat zmiany kategorii dostępności produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Guideline on changing the classification for the supply of a medicinal product for human use) zamieszczoną na stronie Komisji Europejskiej:

(http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/switchguide_160106_en.pdf).

1.5.4. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w wyjątkowych okolicznościach

Zgodnie z art. 23b ustawy/art. 22 dyrektywy 2001/83/WE oraz art. 14 ust. 8 rozporządzenia nr 726/2004 pozwolenie może być udzielone w wyjątkowych okolicznościach z zastrzeżeniem spełnienia przez podmiot odpowiedzialny określonych warunków, zwłaszcza w zakresie bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego, zgłoszenia działań niepożądanych związanych z tym produktem oraz podjęcia w takich przypadkach określonych czynności wraz z określeniem terminu spełnienia tych warunków. Takie pozwolenie może być przyznane wyłącznie w uzasadnionych przypadkach i musi być oparte na jednej z podstaw określonych w części II pkt 6 załącznika I do dyrektywy 2001/83/WE.

Jeżeli podmiot odpowiedzialny uważa, że są podstawy do wydania pozwolenia w zaistniałych wyjątkowych okolicznościach, powinien zamieścić w tym punkcie uzasadnienie obejmujące:

1) oświadczenie, że podmiot odpowiedzialny może udowodnić, że nie jest w stanie dostarczyć kompletnych danych nieklinicznych lub klinicznych na temat skuteczności i bezpieczeństwa w normalnych warunkach stosowania;

2) wykaz danych nieklinicznych lub klinicznych dotyczących skuteczności lub bezpieczeństwa, które nie mogą być dostarczone;

3) uzasadnienie oparte na podstawach do wydania pozwolenia ze względu na wyjątkowe okoliczności;

4) propozycje szczegółowych informacji dotyczących zastosowania określonych procedur/zobowiązań (procedury bezpieczeństwa, programy badań, warunki przepisywania lub podawania, zapisy w drukach informacyjnych).

Należy zapoznać się z wytyczną EMA na temat wydawania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego w wyjątkowych okolicznościach zgodnie z art. 14 ust. 8 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 (Guideline on procedures for the granting of a marketing authorisation under exceptional circumstances, pursuant to Article 14 (8) of Regulation (EC) No 726/2004) umieszczoną na stronie EMA:

(http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guide line/2009/10/WC500004883.pdf).

1.5.5. Warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego

Zgodnie z art. 14 ust. 7 rozporządzenia nr 726/2004/WE oraz z rozporządzeniem Komisji (WE) nr 507/2006 z dnia 29 marca 2006 r. w sprawie warunkowego dopuszczenia do obrotu produktów leczniczych stosowanych u ludzi wchodzących w zakres rozporządzenia (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady (Dz. Urz. UE L 92 z 30.03.2006, str. 6).

Nie dotyczy.

1.6. Ocena ryzyka dla środowiska naturalnego

Zgodnie z art. 10 ust. 1 pkt 4 i ust. 2 pkt 3 ustawy/art. 8 ust. 3 lit. ca i g dyrektywy 2001/83/WE do wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu należy dołączyć ocenę potencjalnego ryzyka, jakie dany produkt leczniczy stanowi dla środowiska naturalnego.

Wymagania określone w dyrektywie 2001/83/WE oraz ustawie odnoszą się do tych rodzajów ryzyka dla środowiska naturalnego, jakie wynikają ze stosowania, przechowywania i unieszkodliwiania produktów leczniczych, a nie do ryzyka związanego z syntezą lub wytwarzaniem produktu leczniczego.

W przypadku wniosków składanych w formie papierowej obszerną dokumentację dotyczącą oceny ryzyka dla środowiska naturalnego należy zawsze dołączyć do Modułu 1 w oddzielnym tomie. W przypadku krótkiego oświadczenia może ono pozostać w tomie Modułu 1.

1.6.1. Ryzyko dla środowiska naturalnego w przypadku produktów leczniczych niezawierających GMO

Wnioski o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych niezawierających GMO powinny zawierać w Module 1 opis wszelkich potencjalnych rodzajów ryzyka, jakie dany produkt leczniczy stanowi dla środowiska naturalnego.

Załącza się podpisane i opatrzone datą oświadczenie autora opisu, zawierające informację o jego wykształceniu, odbytych szkoleniach i posiadanym doświadczeniu zawodowym (curriculum vitae) oraz o relacjach łączących go z podmiotem odpowiedzialnym.

Należy również zapoznać się z wytyczną Komisji Europejskiej na temat oceny ryzyka, jakie dany produkt leczniczy stosowany u ludzi stanowi dla środowiska naturalnego (Guideline on the Environmental Risk Assessment for medicinal products for human use) zamieszczoną na stronie Komisji Europejskiej:

(http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10AVC500003978.pdf).

1.6.2. Ryzyko dla środowiska naturalnego w przypadku produktów leczniczych zawierających GMO lub składających się z GMO

Wnioski o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających GMO powinny zawierać w Module 1 raport oceny ryzyka dla środowiska naturalnego.

Ocena dla środowiska naturalnego oznacza ocenę ryzyka dla zdrowia ludzkiego oraz środowiska, w tym roślin i zwierząt związaną z uwolnieniem do środowiska organizmów zmodyfikowanych genetycznie lub produktów leczniczych zawierających organizmy zmodyfikowane genetycznie.

Informacje powinny być podane zgodnie z przepisami dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2001/18/WE z dnia 12 marca 2001 r. w sprawie zamierzonego uwalniania do środowiska organizmów zmodyfikowanych genetycznie i uchylającej dyrektywę Rady 90/220/EWG (Dz. Urz. WE L 106 z 17.04.2001, str. 1, z późn. zm.; Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 15, t. 6, str. 77), zwanej dalej "dyrektywą 2001/18/WE", z uwzględnieniem wszystkich wytycznych opublikowanych przez Komisję Europejską w związku z wdrożeniem tej dyrektywy oraz zgodnie z przepisami ustawy z dnia 22 czerwca 2001 r. o organizmach genetycznie zmodyfikowanych (Dz. U. z 2007 r. Nr 36, poz. 233 oraz z 2009 r. Nr 18, poz. 97), zwanej dalej "ustawą o organizmach genetycznie zmodyfikowanych".

Informacje obejmują:

1) wprowadzenie;

2) kopię zgody ministra właściwego do spraw środowiska lub kopię zezwolenia wydanego przez właściwy organ innego niż Rzeczpospolita Polska państwa członkowskiego w sprawie zamierzonego uwolnienia do środowiska organizmu genetycznie zmodyfikowanego, do celów badawczo-rozwojowych;

3) kompletną dokumentację techniczną zawierającą informacje przedstawione zgodnie z przepisami ustawy o organizmach genetycznie zmodyfikowanych;

4) raport oceny ryzyka dla środowiska wynikającego z informacji przedstawionych zgodnie z przepisami ustawy o organizmach genetycznie zmodyfikowanych;

5) wyniki wszelkich badań przeprowadzonych w celach badawczo-rozwojowych;

6) podsumowanie powyższych informacji i oceny ryzyka dla środowiska z propozycją odpowiedniej strategii zarządzania ryzykiem, obejmującej (stosownie do GMO i przedmiotowego produktu leczniczego) plan monitorowania zagrożeń po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu i określenie informacji, które powinny być umieszczone w ChPL, oznakowaniu opakowania oraz ulotce;

7) sposób informowania opinii publicznej o zagrożeniach związanych z dopuszczeniem do obrotu produktu leczniczego zawierającego GMO.

Załącza się podpisaną i opatrzoną datą informację o wykształceniu, odbytych szkoleniach i posiadanym doświadczeniu zawodowym (curriculum vitae) autora raportu oraz o relacjach łączących go z wnioskodawcą.

1.7. Informacja dotycząca wyłączności rynkowej dla sierocego produktu leczniczego

1.7.1. Informacja dotycząca podobieństwa (wypełnia się, jeżeli wniosek o dopuszczenie do obrotu został złożony w procedurze centralnej)

1.7.2. Informacja dotycząca wyłączności rynkowej (wypełnia się, jeżeli wniosek o dopuszczenie do obrotu został złożony w procedurze centralnej)

1.8. Informacje dotyczące systemu nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych oraz monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego

1.8.1. Streszczenie opisu systemu nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych - przedstawione zgodnie z art. 10 ust. 2 pkt 5 ustawy

1.8.2. Plan zarządzania ryzykiem użycia produktu leczniczego wraz ze streszczeniem - przedstawiony zgodnie z art. 10 ust. 2 pkt 6 ustawy

1.9. Informacje dotyczące badań klinicznych

Zgodnie z art. 10 ust. 2 pkt 7 ustawy/art. 8 ust. 3 lit. ib dyrektywy 2001/83/WE przedstawia się oświadczenie stwierdzające, że badania kliniczne przeprowadzone poza terytorium Europejskiego Obszaru Gospodarczego spełniają wymogi etyczne rozdziału 2a ustawy/dyrektywy 2001/20/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 4 kwietnia 2001 r. w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych państw członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych, przeznaczonych do stosowania przez człowieka (Dz. Urz. WE L 121 z 01.05.2001, str. 34; Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 13, t. 26, str. 299) i zawierające wykaz wszystkich badań (numer protokołu) oraz prowadzących je krajów trzecich.

Wymóg ten dotyczy wszystkich nowych wniosków o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, w tym wniosków o zmianę w pozwoleniu wymagającą złożenia wniosku o dopuszczenie do obrotu oraz innych wniosków składanych po wydaniu pozwolenia, w szczególności dotyczących zmian, dla których przedkładane są sprawozdania z badań klinicznych.

1.10. Informacje dotyczące produktów leczniczych stosowanych w populacji pediatrycznej

W związku z art. 7, art. 8 i art. 30 rozporządzenia (WE) nr 1901/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 12 grudnia 2006 r. w sprawie produktów leczniczych stosowanych w pediatrii oraz zmieniającego rozporządzenie (EWG) nr 1768/92, dyrektywę 2001/20/WE, dyrektywę 2001/83/WE i rozporządzenie (WE) nr 726/2004 (Dz. Urz. UE L 378 z 27.12.2006, str. 1, z późn. zm.), zwanego dalej "rozporządzeniem 1901/2006", ten punkt dotyczy:

1) od dnia 26 lipca 2008 r. wszystkich nowych wniosków, z wyjątkiem produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu zgodnie z art. 10, art. 10a, art. 13-art. 16 lub art. 16a-art. 16i dyrektywy 2001/83/WE/ art. 15 ust. 1,7, 12 i art. 16 ust. 1 oraz art. 17 ust. 2, art. 20a i art. 21 ustawy/zgodnie z art. 9 rozporządzenia 1901/2006, złożonych dla produktów leczniczych, które dotychczas nie zostały dopuszczone do obrotu w Unii Europejskiej;

2) od dnia 26 stycznia 2009 r. dla wniosków, z wyjątkiem produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu zgodnie z art. 10, art. 10a, art. 13-art. 16 lub art. 16a-art. 16i dyrektywy 2001/83/WE/art. 15 ust. 1, 7, 12 i art. 16 ust. 1 oraz art. 17 ust. 2, art. 20a i art. 21 ustawy/zgodnie z art. 9 rozporządzenia 1901/2006, dotyczących nowych wskazań, nowej postaci farmaceutycznej oraz nowej drogi podania, dla uprzednio dopuszczonych do obrotu produktów leczniczych, które są chronione dodatkowym certyfikatem ochronnym lub patentem, który kwalifikuje do przyznania dodatkowego świadectwa ochronnego;

3) wniosków o dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych ze wskazaniami do stosowania w pediatrii (PUMA).

W związku z art. 23 rozporządzenia 1901/2006 właściwy organ odpowiedzialny za wydanie decyzji o pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego powinien zweryfikować, czy złożony wniosek o dopuszczenie do obrotu, zmianę w pozwoleniu wymagającą złożenia wniosku o dopuszczenie do obrotu lub zmianę w pozwoleniu lub w dokumentacji jest zgodny z wymaganiami określonymi w art. 7 lub art. 8 tego rozporządzenia lub czy wniosek o dopuszczenie do obrotu dla produktu leczniczego ze wskazaniem do stosowania w pediatrii (PUMA) jest zgodny z zatwierdzonym planem badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej (PIP).

W sprawie wytycznych dotyczących PIP należy odnieść się do wytycznej Komisji Europejskiej na temat formatu i zawartości wniosków o zgodę lub zmianę planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej oraz wniosku o zwolnienie lub odroczenie przeprowadzenia badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej oraz dotyczącej czynności mających na celu sprawdzenie zgodności oraz kryteriów oceny istotnych badań (Commission guideline on the format and content of applications for agreement or modification of a paediatric investigation plan and request for waivers or deferrals and concerning the operation of the compliance check and on criteria for assessing significant studies), które są opublikowane na stronie Komisji Europejskiej:

(http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-l/com_2008Jo243/com_2008_243_en.pdf).

W związku z powyższym wnioski powinny zawierać w tym punkcie następujące dokumenty:

1) kopię decyzji wydanej przez EMA w sprawie odstąpienia od badań dla określonego produktu leczniczego lub

2) kopię decyzji wydanej przez EMA w sprawie odstąpienia od badań dla danej klasy produktów leczniczych, lub,

3) kopię aktualnej decyzji zatwierdzającej plan badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej lub kopię decyzji o przyznaniu odroczenia, razem z następującymi dokumentami, jeżeli są dostępne:

a) kopią opinii Komitetu Pediatrycznego (PDCO) w sprawie zgodności wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu z zatwierdzonym planem badań pediatrycznych (PIP) wraz z raportem (w przypadku gdy PIP był weryfikowany przez PDCO),

b) raportem podmiotu odpowiedzialnego pt. "Raport w sprawie zgodności z zatwierdzonym planem badań pediatrycznych" (w przypadku gdy nie odbyła się weryfikacja przez właściwy organ zgodności wniosku z zatwierdzonym PIP). Należy skorzystać z szablonu raportu w sprawie zgodności z planem badań pediatrycznych PIP opublikowanego na stronie EMA http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000293.jsp&mid=WCOb01ac0580025b91#section2.

Raporty z przeprowadzonych badań powinny być umieszczone w odpowiednich Modułach dokumentacji i przywołane odpowiednio,

c) tabelarycznym przeglądem wyników badań przeprowadzonych zgodnie z planem badań pediatrycznych (PIP), ze wskazaniem wniosków, do których zostały lub zostaną dołączone, kategorii wniosków, jak również ich miejsca w obecnie składanym wniosku.

Odpowiedzi na pytania

Jeżeli udzielano odpowiedzi na pytania w trakcie procedury dopuszczania do obrotu produktu leczniczego, podmiot odpowiedzialny załącza dokument, który będzie zawierał pytania wraz z odpowiednio uporządkowanymi odpowiedziami.

Jeżeli odpowiedzi zawierają także nowe lub uaktualnione dane/dokumenty, dotyczące Modułów 3, 4 lub 5, te dane/dokumenty umieszcza się w odpowiednich punktach Modułów. Może to również dotyczyć Modułu 1 (np. poprawione druki informacyjne) oraz Modułu 2, jeżeli ze względu na te dane/dokumenty konieczne jest załączenie odpowiednich podsumowań lub przeglądów.

Dodatkowe dane

Zgodnie z opisanymi na stronie internetowej grupy koordynacyjnej wymaganiami narodowymi może być konieczne dostarczenie dodatkowych danych do wniosków składanych w procedurze narodowej, wzajemnego uznania lub zdecentralizowanej.

W przypadku składania wniosku w formie papierowej w tym punkcie podaje się jedynie dodatkowe dane istotne dla danego państwa członkowskiego; dane trzeba podać w kolejności określonej na stronie internetowej grupy koordynacyjnej w odniesieniu do danego państwa członkowskiego.

Jeżeli dane te dotyczą Modułów 2, 3, 4 lub 5, dokumenty umieszcza się także w odpowiednich częściach tych Modułów.

Moduł 2 Podsumowania zawarte w CTD

2.1. Spis treści CTD (Moduły 2-5)

2.2. Wprowadzenie

2.3. Ogólne podsumowanie jakości

2.4. Przegląd niekliniczny

2.5. Przegląd kliniczny

2.6. Streszczenie danych nieklinicznych

2.7. Podsumowanie kliniczne

Moduł 2 Podsumowania zawarte w CTD

2.1. Spis treści CTD (Moduły 2-5)

2.2. Wprowadzenie

2.3. Ogólne podsumowanie jakości - wprowadzenie

2.3.S. Ogólne podsumowanie jakości - substancja czynna

2.3.P. Ogólne podsumowanie jakości - produkt leczniczy

2.3.A. Ogólne podsumowanie jakości - załączniki

2.3.R. Ogólne podsumowanie jakości - informacje regionalne

2.4. Przegląd niekliniczny

2.5. Przegląd kliniczny

2.6. Streszczenie danych nieklinicznych

2.6.1. Wprowadzenie

2.6.2. Streszczenie danych dotyczących farmakologii w formie tekstowej

2.6.3. Streszczenie danych dotyczących farmakologii w formie tabel

2.6.4. Streszczenie danych dotyczących farmakokinetyki w formie tekstowej

2.6.5. Streszczenie danych dotyczących farmakokinetyki w formie tabel

2.6.6. Streszczenie danych dotyczących toksykologii w formie tekstowej

2.6.7. Streszczenie danych dotyczących toksykologii w formie tabel

2.7. Podsumowania kliniczne

2.7.1. Podsumowanie badań biofarmaceutycznych i odnośnych metod analitycznych

2.7.2. Podsumowanie klinicznych badań farmakologicznych

2.7.3. Podsumowanie skuteczności klinicznej

2.7.4. Podsumowanie bezpieczeństwa klinicznego

2.7.5. Piśmiennictwo

2.7.6. Podsumowanie wyników poszczególnych badań

Moduł 3 Jakość

3.1. Spis treści Modułu 3

3.2. Dane zasadnicze

3.3. Piśmiennictwo

Moduł 4 Sprawozdania z badań nieklinicznych

4.1. Spis treści Modułu 4

4.2. Sprawozdania z badań

4.3. Piśmiennictwo

Moduł 5 Sprawozdania z badań klinicznych

5.1. Spis treści Modułu 5

5.2. Tabelaryczny spis wszystkich badań klinicznych

5.3. Sprawozdania z badań klinicznych

5.4. Piśmiennictwo

2.2. Wprowadzenie

Ogólne wprowadzenie dotyczące produktu leczniczego obejmuje jego grupę farmakologiczną, mechanizm działania i propozycję zastosowania klinicznego. Wprowadzenie powinno liczyć 1 stronę.

2.3. Ogólne podsumowanie jakości (Quality Overall Summary (QOS)), zwane dalej "QOS"

QOS jest podsumowaniem zgodnym z zakresem i zarysem danych zasadniczych przedstawionym w Module 3 Jakość. QOS nie obejmuje informacji, danych lub uzasadnień, których nie włączono do Modułu 3 i innych części CTD.

QOS powinien zawierać wystarczająco dużo informacji z każdej części, aby osoba oceniająca dokumentację dotyczącą jakości mogła uzyskać przegląd zawartości Modułu 3. QOS powinien także uwzględniać krytyczne, kluczowe parametry produktu leczniczego i zawierać uzasadnienie w przypadkach, w których nie postąpiono zgodnie z wytycznymi. Należy w nim także omówić kluczowe zagadnienia, łączące informacje z poszczególnych części Modułu 3 z informacjami z innych Modułów, a w szczególności kwalifikację zanieczyszczeń poprzez badania toksykologiczne omówione w Module CTD-S, z odniesieniami do tomu i numeru strony w pozostałych Modułach.

QOS powinien liczyć do 40 stron tekstu, bez tabel i rysunków. W przypadku produktów leczniczych otrzymanych na drodze biotechnologii i produktów leczniczych wytwarzanych przy użyciu bardziej skomplikowanych procesów dokument może być dłuższy, nie powinien przekraczać 80 stron tekstu, bez tabel i rysunków.

Tekst napisany czcionką pochyłą wskazuje, gdzie tabele, rysunki lub inne pozycje można bezpośrednio przenieść z Modułu 3.

Wprowadzenie

Wprowadzenie obejmuje nazwę zastrzeżoną (proprietary name), nazwę międzynarodową (INN), nazwę substancji czynnej według Farmakopei Europejskiej lub jej tłumaczenia na język polski zawartego w Farmakopei Polskiej (jeżeli Farmakopea Europejska nie zawiera monografii, nazwę określają Farmakopea Polska lub odpowiednie farmakopee uznawane w państwach członkowskich) lub nazwę potoczną (common name), nazwę wytwórcy, postacie farmaceutyczne, moce produktu leczniczego, drogę podania, zgodnie z aktualną wersją wykazu terminów standardowych Farmakopei Europejskiej, oraz proponowane wskazania.

2.3.S. Substancja czynna (nazwa, wytwórca)

2.3.S.1. Informacje ogólne (nazwa, wytwórca)

Zamieszcza się informacje z pkt 3.2.S.1.

2.3.S.2. Wytwarzanie (nazwa, wytwórca)

Zamieszcza się informacje z pkt 3.2.S.2:

1) informację o wytwórcy;

2) krótki opis procesu wytwarzania, łącznie z odniesieniem do materiałów wyjściowych, etapów krytycznych i powtórnego przetwarzania, oraz kontroli, które mają na celu uzyskanie substancji o odpowiedniej jakości w rutynowej i powtarzalnej produkcji;

3) schemat blokowy zgodny z przedstawionym w pkt 3.2.S.2.2;

4) opis pochodzenia materiału wyjściowego, opis materiału wyjściowego oraz surowców pochodzenia biologicznego używanych do wytwarzania substancji czynnej, zgodnie z opisem w pkt 3.2.S.2.3;

5) omówienie wyboru i uzasadnienie krytycznych etapów wytwarzania, kontroli procesu i kryteriów akceptacji oraz wyszczególnienie produktów pośrednich na krytycznych etapach wytwarzania, zgodnie z opisem w pkt 3.2.S.2.4;

6) opis walidacji i oceny procesu, zgodnie z opisem w pkt 3.2.S.2.5;

7) krótkie podsumowanie najważniejszych zmian w procesie wytwarzania, jakie wprowadzano w fazie badań rozwojowych, oraz wnioski z ocen dokonywanych w celu stwierdzenia, czy produkt leczniczy jest jednorodny, zgodnie z opisem w pkt 3.2.S.2.6. QOS zawiera także odniesienia do badań nieklinicznych i klinicznych,

podczas których stosowano serie wyprodukowane po wprowadzeniu zmian w procesie wytwarzania, jak podano w Modułach CTD-S i CTD-E.

2.3.S.3. Charakterystyka (nazwa, wytwórca)

Nowa substancja chemiczna (New Chemical Entity (NCE))

Zamieszcza się podsumowanie interpretacji wyników badań potwierdzających daną strukturę i izomerię, zgodnie z opisem w pkt 3.2.S.3.1.

Gdy substancja czynna jest chiralna, należy zaznaczyć, czy w badaniach nieklinicznych i klinicznych użyto określonych stereoizomerów, czy mieszaniny stereoizomerów, ponadto podaje się informację na temat stereoizomeru substancji czynnej, który zostanie użyty w produkcie końcowym, przeznaczonym do wprowadzenia do obrotu.

Substancja otrzymana na drodze biotechnologii (Biotech)

Zamieszcza się opis żądanej substancji i substancji pokrewnych oraz podsumowanie ogólnych właściwości, cech charakterystycznych i danych charakteryzujących, a w szczególności strukturę pierwszego i wyższych rzędów oraz aktywność biologiczną, jak opisano w pkt 3.2.S.3.1.

NCE i substancja otrzymana na drodze biotechnologii

QOS zawiera podsumowanie danych na temat potencjalnych i istniejących zanieczyszczeń, powstających w trakcie syntezy, wytwarzania i rozkładu, przedstawia w skrócie podstawy dla ustalenia kryteriów akceptacji dla pojedynczych zanieczyszczeń i sumy zanieczyszczeń. QOS podsumowuje również poziomy zanieczyszczeń w seriach substancji czynnej, wykorzystywanych w badaniach nieklinicznych i klinicznych, jak też w typowych seriach wytwarzanych w proponowanym procesie na skalę przemysłową. W QOS uzasadnia się sposób ustalenia proponowanych limitów zanieczyszczeń.

Zamieszcza się tabelaryczne podsumowanie danych przedstawionych w pkt 3.2.S.3.2 z graficznym przedstawieniem, jeżeli ma to zastosowanie.

2.3.S.4. Kontrola substancji czynnej (nazwa, wytwórca)

Zamieszcza się podsumowanie uzasadnienia specyfikacji, metod analitycznych i ich walidacji.

Zamieszcza się specyfikację z pkt 3.2.S.4.1 oraz tabelaryczne zestawienie badania serii, z pkt 3.2.S.4.4, wraz z graficznym przedstawieniem, jeżeli ma to zastosowanie.

2.3.S.5. Wzorce lub materiały odniesienia (nazwa, wytwórca)

Zamieszcza się informacje z pkt 3.2.S.5, jeżeli ma to zastosowanie, w formie tabelarycznej.

2.3.S.6. Opakowanie bezpośrednie i system jego zamknięcia (nazwa, wytwórca) Zamieszcza się krótki opis i omówienie informacji z pkt 3.2.S.6.

2.3.S.7. Trwałość (nazwa, wytwórca)

Zamieszcza się streszczenie przeprowadzonych badań: warunki, serie, metody analityczne oraz krótkie omówienie wyników i wniosków, proponowane warunki przechowywania, termin ponownego badania lub okres ważności, jeżeli jest to właściwe, jak to opisano w pkt 3.2.S.7.1.

Zamieszcza się protokół badań trwałości po uzyskaniu zatwierdzenia, zgodnie z opisem w pkt 3.2.S.7.2.

Zamieszcza się tabelaryczne zestawienie wyników badań trwałości z pkt 3.2.S.7.3 wraz z graficznym przedstawieniem, jeżeli ma to zastosowanie.

2.3.P. Produkt leczniczy (nazwa, postać farmaceutyczna)

2.3.P.1. Opis i skład produktu leczniczego (nazwa, postać farmaceutyczna)

Zamieszcza się informacje z pkt 3.2.P.1.

Podaje się skład z pkt 3.2.P.1.

2.3.P.2. Badania rozwojowe nad produktem leczniczym (nazwa, postać farmaceutyczna)

Zamieszcza się omówienie informacji i danych z pkt 3.2.P.2.

Zamieszcza się tabelaryczne podsumowanie składu preparatu używanego w badaniach klinicznych oraz profile uwalniania, jeżeli jest to właściwe.

2.3.P.3. Wytwarzanie (nazwa, postać farmaceutyczna) Zamieszcza się informacje z pkt 3.2.P.3:

1) informację o wytwórcy,

2) krótki opis procesu wytwarzania oraz kontroli, które mają na celu uzyskanie produktu leczniczego o odpowiedniej jakości w rutynowej i powtarzalnej produkcji,

3) schemat blokowy zgodny z przedstawionym w pkt 3.2.P.3.3,

4) krótki opis walidacji i oceny procesu, zgodnie z opisem w pkt 3.2.P.3.5.

2.3.P.4. Kontrola substancji pomocniczych (nazwa, postać farmaceutyczna)

Zamieszcza się krótkie podsumowanie dotyczące jakości substancji pomocniczych, zgodnie z opisem w pkt 3.2.P.4.

2.3.P.5. Kontrola produktu leczniczego (nazwa, postać farmaceutyczna)

Zamieszcza się podsumowanie uzasadnienia specyfikacji, metod analitycznych i ich walidacji oraz charakterystykę zanieczyszczeń.

Zamieszcza się specyfikacje z pkt 3.2.P.5.1. oraz tabelaryczne podsumowanie wyników badań serii z pkt 3.2.P.5.4 wraz z graficznym przedstawieniem, jeżeli ma to zastosowanie.

2.3.P.6. Wzorce lub materiały odniesienia (nazwa, postać farmaceutyczna)

Zamieszcza się informacje z pkt 3.2.P.6, jeżeli ma to zastosowanie, w formie tabelarycznej.

2.3.P.7. Opakowanie bezpośrednie i system jego zamknięcia (nazwa, postać farmaceutyczna)

Zamieszcza się krótki opis i omówienie informacji z pkt 3.2.P.7.

2.3.P.8. Trwałość (nazwa, postać farmaceutyczna)

Zamieszcza się streszczenie przeprowadzonych badań: warunki, serie, metody analityczne oraz krótkie omówienie wyników i wniosków z badań trwałości oraz analizę danych. Przedstawia się wnioski dotyczące warunków przechowywania oraz okresu ważności, a także, jeżeli ma to zastosowanie, warunków przechowywania i okresu ważności podczas stosowania.

Zamieszcza się tabelaryczne zestawienie wyników badań trwałości z pkt 3.2.P.8.3 wraz z graficznym przedstawieniem, jeżeli ma to zastosowanie.

Zamieszcza się protokół badań trwałości po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, zgodnie z opisem w pkt 3.2.P.8.2.

2.3.A. Załączniki

2.3.A.1. Pomieszczenia i wyposażenie produkcyjne (nazwa, wytwórca) Produkty lecznicze otrzymane na drodze biotechnologii

Zamieszcza się podsumowanie informacji podanych w pkt 3.2.A.1 na temat pomieszczeń i wyposażenia produkcyjnego.

2.3.A.2. Ocena bezpieczeństwa pod kątem przypadkowych zanieczyszczeń (nazwa, postać farmaceutyczna, wytwórca)

Zamieszcza się omówienie działań podejmowanych w celu kontroli czynników endogennych i przypadkowych zanieczyszczeń podczas produkcji.

Zamieszcza się tabelaryczne podsumowanie dotyczące czynników redukujących zanieczyszczenia wirusami z pkt 3.2.A.2.

2.3.A.3. Substancje pomocnicze

2.3.R. Informacje regionalne

Jeżeli ma to zastosowanie, przedstawia się krótki opis informacji charakterystycznych dla danego regionu, zgodnie z pkt 3.2.R.

2.3. Ogólne podsumowanie jakości - produkty lecznicze roślinne

Wprowadzenie

2.3.S. Substancja czynna (nazwa, wytwórca)

2.3.S.1. Informacje ogólne (nazwa, wytwórca)

2.3.S.2. Wytwarzanie (nazwa, wytwórca)

2.3.S.3. Charakterystyka (nazwa, wytwórca)

W przypadku substancji roślinnych i przetworów roślinnych zamieszcza się opis żądanej substancji i substancji pokrewnych oraz podsumowanie ogólnych właściwości, cech charakterystycznych i danych charakteryzujących zgodnie z pkt 3.1.

QOS powinno zawierać podsumowanie danych na temat potencjalnego zanieczyszczenia mikroorganizmami, produktami mikroorganizmów, pestycydami, metalami ciężkimi, skażenia radioaktywnego, zanieczyszczenia fumigantami itp.

2.3.S.4. Kontrola substancji czynnej (nazwa, wytwórca)

2.3.S.5. Wzorce lub materiały odniesienia (nazwa, wytwórca)

2.3.S.6. Opakowanie bezpośrednie i system jego zamknięcia (nazwa, wytwórca)

2.3.S.7. Trwałość (nazwa, wytwórca)

2.4. Przegląd niekliniczny

Przegląd niekliniczny powinien stanowić kompleksową, ogólną analizę informacji zawartych we CTD. Objętość przeglądu nieklinicznego powinna liczyć do 30 stron.

Wstęp

Przegląd niekliniczny powinien stanowić krytyczną ocenę danych farmakologicznych, farmakokinetycznych i toksykologicznych produktu leczniczego. Powinien uwzględniać istniejące wytyczne dotyczące sposobu prowadzenia badań, a każde odstępstwo od tych wytycznych powinno być omówione i uzasadnione. Omawia się i uzasadnia strategię prowadzonych badań nieklinicznych. Określa się status Dobrej Praktyki Laboratoryjnej (Good Laboratory Practice (GLP)), zwanej dalej "GLP", przedstawionych badań nieklinicznych. Wskazuje się wszelkie związki pomiędzy uzyskanymi wynikami a charakterystyką jakości produktu leczniczego przeznaczonego dla ludzi, wynikami badań klinicznych lub efektami działania innych produktów pokrewnych.

Pomijając produkty lecznicze otrzymane na drodze biotechnologii, załącza się ocenę zanieczyszczeń oraz produktów rozkładu obecnych w substancji czynnej oraz produkcie leczniczym, łącznie z dostępnymi informacjami na temat ich potencjalnego działania farmakologicznego i toksykologicznego. Ocena ta stanowi część uzasadnienia proponowanych granic zanieczyszczeń substancji, substancji czynnej i produktu leczniczego i należy ją opatrzyć odesłaniami do odpowiednich części w dokumentacji jakości. Omawia się konsekwencje wszelkich różnic w chiralności, formie chemicznej i profilu zanieczyszczeń pomiędzy związkiem zastosowanym w badaniach nieklinicznych i produktem leczniczym zgłoszonym do rejestracji. Dla produktów leczniczych otrzymywanych na drodze biotechnologii ocenia się porównywalność materiałów zastosowanych w badaniach nieklinicznych, klinicznych i zgłoszonych do rejestracji. Jeżeli produkt leczniczy zawiera nową substancję pomocniczą, ocenia się przedstawione informacje dotyczące bezpieczeństwa z nią związanego.

Uwzględnia się stosowne dane z piśmiennictwa i właściwości produktów pokrewnych. Jeżeli zamiast wykonywania badań podmiot odpowiedzialny odwołuje się do szczegółowych publikacji naukowych, powinien swoje stanowisko poprzeć odpowiednim uzasadnieniem, będącym przeglądem zastosowanych modeli badawczych i ich ewentualnych odstępstw od dostępnych wytycznych. Omawia się również dostępność informacji na temat jakości serii substancji czynnej zastosowanych w badaniach, na które podmiot odpowiedzialny się powołuje.

Przegląd niekliniczny powinien zawierać odpowiednie odnośniki do tabelarycznego streszczenia wyników w następującej postaci: Tabela X.X, badanie/numer raportu.

Zawartość, treść formatu strukturalnego i format strukturalny

Informacje zawarte w przeglądzie nieklinicznym przedstawia się w następującej kolejności:

1) przegląd strategii badań nieklinicznych;

2) farmakologia;

3) farmakokinetyka;

4) toksykologia;

5) przegląd kompleksowy i wnioski;

6) spis cytowanego piśmiennictwa.

Dokonuje się oceny badań przeprowadzonych w celu ustalenia właściwości farmakodynamicznych, mechanizmu działania, potencjalnych efektów niepożądanych i omawia znaczenie wszystkich pojawiających się problemów.

Ocena danych farmakokinetycznych, toksykokinetycznych i dotyczących metabolizmu powinna dotyczyć prawidłowości doboru metod analitycznych, modeli farmakokinetycznych i wyznaczonych parametrów. Zamieszcza się odesłania do zawartych w samych badaniach farmakologicznych lub toksykologicznych bardziej

szczegółowych informacji na temat niektórych zagadnień, takich jak: wpływ stanów chorobowych, zmiany funkcji fizjologicznych, wytwarzanie przeciwciał przeciw badanemu produktowi, porównanie danych toksykokinetycznych u różnych gatunków. Omawia się wszelkie ujawnione niespójności danych. Konieczne jest międzygatunkowe porównanie metabolizmu oraz porównanie narażenia układowego u zwierząt i ludzi, w tym AUC, Cmax i innych stosownych parametrów, ze szczególnym podkreśleniem ograniczeń i przydatności badań nieklinicznych w aspekcie przewidywania potencjalnych działań niepożądanych mogących wystąpić u ludzi.

Określa się czas wystąpienia, stopień ciężkości i czas trwania efektów toksycznych, ich zależność od zastosowanej dawki, stopień odwracalności lub nieodwracalności, różnice gatunkowe, różnice między płciami. Omawia się istotne właściwości, szczególnie w odniesieniu do następujących zagadnień:

1) farmakodynamika;

2) objawy toksyczności;

3) przyczyny śmierci;

4) zmiany patomorfologiczne;

5) aktywność genotoksyczna - budowa chemiczna danego związku, mechanizm działania, jego podobieństwo do innych znanych związków genotoksycznych;

6) aktywność rakotwórcza w aspekcie budowy chemicznej związku, jego podobieństwa do znanych związków rakotwórczych dla człowieka, jego aktywności genotoksycznej i danych dotyczących narażenia;

7) ryzyko działania rakotwórczego dla człowieka - jeżeli istnieją dane epidemiologiczne, należy je uwzględnić;

8) płodność, rozwój zarodka i płodu, toksyczność przed- i pourodzeniowa;

9) badania na zwierzętach młodocianych;

10) konsekwencje stosowania przed ciążą i w czasie ciąży, w okresie karmienia, w okresie rozwoju potomstwa;

11) tolerancja miejscowa;

12) inne badania toksyczności i badania wykonane w celu wyjaśnienia szczególnych problemów.

Ocenę badań toksykologicznych przeprowadza się w określonym porządku logicznym, tak aby łączyła ona wszystkie istotne dane wyjaśniające pewne efekty i zjawiska. Ekstrapolację danych ze zwierząt na człowieka przeprowadza się, z uwzględnieniem:

1) zastosowanych gatunków zwierząt;

2) liczby zastosowanych zwierząt;

3) zastosowanych dróg podania;

4) zastosowanych dawek;

5) okresu podawania związku lub czasu trwania badania;

6) narażenia układowego u poszczególnych gatunków przy najwyższym poziomie dawkowania niepowodującym wystąpienia efektów szkodliwych (NOAEL) w stosunku do narażenia człowieka otrzymującego najwyższe dawki zalecane do stosowania u ludzi; zaleca się przedstawienie odpowiednich tabel i wykresów podsumowujących te informacje;

7) efektów działania substancji czynnej obserwowanych w badaniach nieklinicznych w odniesieniu do spodziewanych lub obserwowanych u ludzi.

Jeżeli zastosowano badania alternatywne do badań na całych zwierzętach, omawia się ich wartość naukową.

Kompleksowy przegląd i wnioski na podstawie badań nieklinicznych określają właściwości produktu leczniczego przeznaczonego dla ludzi i pozwalają na sformułowanie logicznych, odpowiednio przedyskutowanych wniosków, potwierdzających bezpieczeństwo produktu leczniczego przeznaczonego do zastosowania klinicznego. Uwzględniając wyniki badań farmakologicznych, farmakokinetycznych i toksykologicznych, omawia się znaczenie uzyskanych wyników odnośnie do bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u ludzi - odpowiednio do danych zamieszczonych w drukach informacyjnych.

2.5. Przegląd kliniczny

Wprowadzenie

Przegląd kliniczny ma zapewnić krytyczną analizę danych klinicznych zawartych w CTD. Przegląd kliniczny odnosi się do danych dotyczących stosowania produktu leczniczego przedstawionych w kompleksowym podsumowaniu klinicznym, do poszczególnych sprawozdań z badań (wytyczna ICH: ICH Harmonised Tripartite Guideline Structure and content of clinical study reports (ICH E3), zwana dalej "ICH E3") i do

innych, istotnych sprawozdań. Przegląd kliniczny musi zawierać streszczenie, wnioski i wyjaśnienie znaczenia tych danych. Podsumowanie kliniczne przedstawia szczegółowe streszczenie informacji klinicznych zawartych w CTD, a Przegląd kliniczny zawiera szczegółowe omówienie i interpretację tych obserwacji, łącznie z wszelkimi innymi, istotnymi informacjami, tak jak istotne dane z badań na zwierzętach lub zagadnienia związane z jakością produktu leczniczego, które mogą mieć konsekwencje kliniczne.

Przegląd kliniczny jest przeznaczony głównie do wykorzystania przez właściwe organy w trakcie oceniania klinicznej części wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego. Przegląd ten powinien stanowić także przydatne źródło odniesień do ogólnych wyników klinicznych. Przegląd kliniczny powinien opisywać zarówno mocne strony, jak i ograniczenia wyników programu rozwoju produktu leczniczego i opracowywania wyników badań, analizować korzyści i ryzyko związane ze stosowaniem produktu leczniczego zgodnie z jego przeznaczeniem, opisywać, w jakim zakresie wyniki badań potwierdzają zapisy w istotnych częściach druków informacyjnych.

Przegląd kliniczny musi:

1) zawierać opis i wyjaśnienie ogólnego podejścia do badań klinicznych nad produktem leczniczym, włącznie z najważniejszymi decyzjami w zakresie planowania badań;

2) zawierać ocenę jakości programu i realizacji badań oraz oświadczenie na temat zgodności z wymaganiami Dobrej Praktyki Klinicznej (Good Clinical Practice (GCP)), zwanej dalej "GCP";

3) przedstawiać zwięzły przegląd wyników badań klinicznych, łącznie z ich istotnymi ograniczeniami, w szczególności brak porównań ze szczególnie istotnym aktywnym produktem porównawczym lub brak informacji na temat niektórych populacji pacjentów, istotnych punktów końcowych bądź też na temat stosowania produktu leczniczego w terapii wielolekowej;

4) przedstawiać ocenę korzyści i ryzyka na podstawie wniosków z istotnych badań klinicznych, łącznie z omówieniem, na ile uzyskane wyniki w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa uzasadniają prawidłowość proponowanej dawki i docelowego wskazania, a także ocenę, w jakim stopniu informacja dotycząca przepisywania produktu leczniczego i inne metody mogą zoptymalizować korzyści i ograniczyć ryzyko;

5) omawiać problemy związane ze skutecznością lub bezpieczeństwem, napotkane w trakcie prac rozwojowych, jak też sposoby dokonanej oceny i rozwiązania tych problemów;

6) analizować nierozwiązane problemy, wyjaśniać, dlaczego nie powinno ich się uważać za bariery uniemożliwiające dopuszczenie produktu leczniczego do obrotu, opisywać plany rozwiązania tych problemów;

7) wyjaśniać podstawy ważnych lub wyjątkowych aspektów zawartych w drukach informacyjnych.

Przegląd kliniczny powinien być dokumentem względnie krótkim, liczącym około 30 stron. Jego długość będzie jednak zależeć od stopnia złożoności wniosku. Zaleca się zamieszczanie w tekście wykresów i zwięzłych tabel, aby skrócić dokument i ułatwić jego zrozumienie. Nie powtarza się materiału przedstawionego w całości w innym miejscu dokumentacji; zaleca się natomiast podawanie odnośników do bardziej szczegółowych opisów w podsumowaniu klinicznym lub w Module 5.

Spis treści

2.5.1. Uzasadnienie prac rozwojowych nad produktem leczniczym

2.5.2. Przegląd biofarmaceutyki

2.5.3. Przegląd farmakologii klinicznej

2.5.4. Przegląd skuteczności

2.5.5. Przegląd bezpieczeństwa

2.5.6. Wnioski na temat korzyści i ryzyka

2.5.7. Piśmiennictwo

Szczegółowe omówienie zawartości poszczególnych części przeglądu klinicznego

2.5.1. Uzasadnienie prac rozwojowych nad produktem leczniczym

Uzasadnienie prac rozwojowych nad produktem leczniczym powinno:

1) określać klasę farmakologiczną produktu leczniczego;

2) opisywać określony stan zaburzeń klinicznych/patofizjologicznych, który dany produkt leczniczy ma leczyć, któremu ma zapobiegać lub który ma diagnozować (docelowe wskazanie);

3) zwięźle podsumowywać naukowe uzasadnienie prac badawczych nad produktem leczniczym pod kątem określonych wskazań;

4) zwięźle opisywać program badań klinicznych nad produktem leczniczym, w tym będących w toku i planowanych badań klinicznych, oraz podstawę dla decyzji o złożeniu wniosku na tym, a nie innym etapie programu; zwięźle opisywać plany wykorzystania danych klinicznych - wytyczna ICH: ICH Harmonised Tripartite Guideline Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data (CH E5), zwana dalej "ICH E5";

5) wyjaśniać zgodność lub brak zgodności z aktualnymi, standardowymi, przyjętymi w badaniach naukowych metodami planowania, przeprowadzania i analizowania badań. Powinno być przytoczone stosowne piśmiennictwo. W przeglądzie przytacza się wytyczne i zalecenia, przynajmniej obowiązujące w regionie lub regionach, w których przegląd kliniczny jest składany, i omawia jednocześnie sposób realizacji tych zaleceń. Przegląd powinien zawierać odniesienia do formalnych dokumentów doradczych, w szczególności takich jak protokoły oficjalnych spotkań, oficjalne wytyczne, pisma wystosowane przez organy rejestracyjne, przy czym kopie tych dokumentów załącza się w części Modułu 5 zawierającej bibliografię.

2.5.2. Przegląd biofarmaceutyki

Niniejszy punkt ma przedstawiać krytyczną analizę wszelkich istotnych zagadnień związanych z biodostępnością, które mogłyby wpłynąć na skuteczność i bezpieczeństwo produktów leczniczych przeznaczonych do wprowadzenia do obrotu, w szczególności zależność postaci i mocy produktu leczniczego, różnice pomiędzy produktem leczniczym przeznaczonym do wprowadzenia do obrotu i produktami leczniczymi stosowanymi w badaniach klinicznych oraz wpływ pokarmu na ekspozycję.

2.5.3. Przegląd farmakologii klinicznej

Celem tej części jest przedstawienie w CTD krytycznej analizy farmakokinetyki (PK), farmakodynamiki (PD) i powiązanych danych z badań in vitro. Analiza ta uwzględnia wszystkie istotne dane i wyjaśnia, dlaczego i w jaki sposób dane te przemawiają na korzyść wyciągniętych wniosków. W analizie tej kładzie się szczególny nacisk na nietypowe wyniki oraz stwierdzone i potencjalne problemy albo podkreśla brak tych ostatnich. W tym punkcie omawia się:

1) farmakokinetykę - przykłady: PK porównawcza u zdrowych osób, pacjentów i populacji szczególnych; PK w powiązaniu z czynnikami wewnątrzpochodnymi (np. wiek, płeć, rasa, upośledzenie funkcji nerek i wątroby) i zewnątrzpochodnymi (palenie tytoniu, jednoczesne przyjmowanie produktów leczniczych, dieta), szybkość i stopień wchłaniania; dystrybucja, w tym wiązanie się z białkami osocza; szczególne szlaki metaboliczne, w tym wpływ prawdopodobnego polimorfizmu genetycznego oraz tworzenie się aktywnych i nieaktywnych metabolitów: wydalanie; zmiany farmakokinetyki w czasie; zagadnienia z dziedziny stereochemii: klinicznie istotne interakcje farmakokinetyczne z innymi produktami leczniczymi lub innymi substancjami;

2) farmakodynamikę, np. informacje na temat mechanizmu działania, w szczególności wiązanie się produktu leczniczego z określonym receptorem; początek i koniec działania; zależność korzystnych i niekorzystnych efektów farmakodynamicznych od dawki lub stężenia w osoczu - związki pomiędzy PK i PD; farmakodynamiczne uzasadnienie proponowanej dawki i odstępów czasu między kolejnymi dawkami; klinicznie istotne interakcje PD z innymi produktami leczniczymi lub substancjami czynnymi; możliwe różnice genetyczne w odpowiedzi na produkt leczniczy;

3) interpretację i znaczenie wyników badań nad immunogennością, badań w dziedzinie mikrobiologii klinicznej lub innych badań PD charakterystycznych dla danej grupy produktów leczniczych, streszczonych w pkt 2.7.2.4 Podsumowania klinicznego.

2.5.4. Przegląd skuteczności

W tym punkcie przedstawia się krytyczną analizę danych klinicznych istotnych dla skuteczności produktu leczniczego w populacji, dla której jest przeznaczony. Analiza uwzględnia wszystkie istotne dane, zarówno pozytywne, jak i negatywne, a także wyjaśnia, dlaczego i w jaki sposób dane dowodzą prawidłowości zaproponowanych wskazań i informacji podanych w drukach informacyjnych. Wskazuje się te badania, które uważa się za istotne dla oceny skuteczności, a także podaje powody, dla których prawidłowo przeprowadzone i odpowiednio kontrolowane badania nie zostały uznane za istotne. Wymienia się badania zakończone przed czasem i omawia ich znaczenie.

Uwzględnia się następujące zagadnienia:

1) istotne cechy populacji pacjentów, w tym cechy demograficzne, stadium choroby, wszelkie inne potencjalnie istotne zmienne, wszystkie istotne populacje pacjentów wyłączone z kluczowych badań, a także uczestnictwo dzieci i osób w podeszłym wieku (wytyczna ICH: ICH Guideline Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population (ICH E11), zwana dalej "ICH E11", i wytyczna ICH: ICH Guideline Studies in Support of Special Populations: Geriatrics (ICH E7), zwana dalej "ICH E7"; porusza się aspekty różnic pomiędzy badanymi populacjami oraz populacją, której zgodnie z przewidywaniami będzie podawany produkt leczniczy po jego wprowadzeniu do obrotu;

2) konsekwencje programów badań, łącznie z doborem pacjentów, czasem trwania badań, wyborem punktów końcowych i grupy kontrolnej; zwraca się szczególną uwagę na te punkty końcowe, z którymi wiąże się ograniczone doświadczenie; uzasadnia się wykorzystanie zastępczych punktów końcowych oraz omawia walidację wszelkich zastosowanych skal;

3) w przypadku badań mających na celu sprawdzenie, czy badany produkt leczniczy spełnia warunek nie mniejszej skuteczności, przedstawia się dowody potwierdzające, że badanie miało odpowiednią czułość, i uzasadniające dobór marginesu umożliwiającego sprawdzenie, czy badany produkt leczniczy spełnia warunek nie mniejszej skuteczności - wytyczna ICH: ICH Harmonised Tripartite Guideline Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials (ICH E10), zwana dalej "ICH E10";

4) metody statystyczne i wszelkie zagadnienia, które mogłyby wpłynąć na interpretację wyników badań, w tym ważne modyfikacje sposobu zaprojektowania badania, łącznie z oceną punktów końcowych i planowanymi analizami, zgodnie z zapisami w oryginalnym protokole; uzasadnienie dla wszelkich nieplanowanych analiz; procedury postępowania z brakującymi danymi; korekty uwzględniające liczne punkty końcowe;

5) podobieństwa i różnice wyników różnych badań lub wyników uzyskanych w różnych podgrupach pacjentów objętych badaniami oraz ich wpływ na interpretację danych dotyczących skuteczności;

6) zaobserwowane korelacje pomiędzy skutecznością, dawką i zalecanym sposobem dawkowania dla każdego wskazania, zarówno w populacji ogólnej, jak i w różnych podgrupach pacjentów - wytyczna ICH: ICH Guideline Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data (ICH E4), zwana dalej "ICH E4";

7) w stosownych przypadkach uzasadnienie, że dane pochodzące z jednego regionu będą odpowiednie dla innego regionu - ICH E5;

8) w przypadku produktów leczniczych przeznaczonych do długotrwałego przyjmowania - wyniki dotyczące skuteczności powiązane z długotrwałym utrzymaniem skuteczności oraz określeniem dawkowania w dłuższym okresie; uwzględnia się możliwość pojawienia się tolerancji;

9) dane sugerujące, że można uzyskać lepsze wyniki leczenia, monitorując stężenia produktu leczniczego w osoczu, łącznie z dokumentacją na temat optymalnego zakresu stężeń w osoczu;

10) znaczenie kliniczne obserwowanych efektów;

11) charakter i wielkość spodziewanych korzyści klinicznych oraz uzasadnienie dla takich oczekiwań, jeżeli za podstawę zostały przyjęte zastępcze punkty końcowe;

12) skuteczność w populacjach specjalnych. Jeżeli stwierdzana skuteczność nie jest poparta dostatecznymi danymi klinicznymi w danej populacji, przedstawia się uzasadnienie dla ekstrapolowania wyników skuteczności w populacji ogólnej.

2.5.5. Przegląd bezpieczeństwa

Celem tego punktu jest przedstawienie zwięzłej, krytycznej analizy danych na temat bezpieczeństwa, ze zwróceniem uwagi, w jaki sposób wyniki potwierdzają i uzasadniają zapisy zawarte w drukach informacyjnych. Krytyczna analiza bezpieczeństwa uwzględnia:

1) charakterystykę działań niepożądanych w danej klasie farmakologicznej; opisuje się rozwiązania zastosowane w celu monitorowania podobnych działań;

2) specjalne rozwiązania w zakresie monitorowania poszczególnych działań niepożądanych np. związanych ze wzrokiem, wydłużenie odstępu QT;

3) istotne informacje na temat toksyczności u zwierząt oraz jakości produktu leczniczego; uwzględnia się wyniki, które wpływają lub mogą wpływać na ocenę bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego w praktyce klinicznej,

4) rodzaj populacji pacjentów i zakres ekspozycji, zarówno ze strony produktu leczniczego badanego, jak i terapii kontrolnych; uwzględnia się ograniczenia bazy danych dotyczących bezpieczeństwa np. związanych z

kryteriami włączenia/wykluczenia i charakterystyką demograficzną pacjentów biorących udział w badaniu, oraz omawia konsekwencje takich ograniczeń w kontekście przewidywanego bezpieczeństwa produktu leczniczego wprowadzonego do obrotu;

5) zwykle występujące i niekwalifikowane jako ciężkie zdarzenia niepożądane, z odwołaniami do zestawień tabelarycznych tego typu działań, w odniesieniu do produktu leczniczego badanego i produktów leczniczych stosowanych jako kontrolne, przedstawionych w podsumowaniu klinicznym; omówienie musi być zwięzłe i musi dotyczyć działań o częstości występowania względnie wysokiej, większej niż obserwowana w przypadku placebo oraz działań, co do których wiadomo, że występują u osób stosujących aktywną kontrolę, lub po podaniu innych produktów leczniczych należących do tej samej klasy terapeutycznej; szczególnie istotne są działania, które występują znacznie częściej lub znacznie rzadziej bądź też są bardziej problematyczne (pod względem czasu utrzymywania się oraz stopnia nasilenia) w przypadku produktu leczniczego badanego oraz w przypadku produktów leczniczych podawanych w grupach z aktywną kontrolą;

6) ciężkie zdarzenia niepożądane (odwołania do odpowiednich danych tabelarycznych z Podsumowania klinicznego); w tym punkcie omawia się bezwzględną liczbę i częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, w tym zgonów, oraz inne istotne zdarzenia niepożądane (np. zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia lub do zmiany dawki), a także porównanie wyników po podaniu produktu leczniczego badanego i po zastosowaniu preparatów kontrolnych; podaje się wszelkie wnioski dotyczące związku przyczynowego (lub jego braku) z produktem leczniczym; uwzględnia się wyniki badań laboratoryjnych odzwierciedlające rzeczywiste lub możliwe, poważne medyczne skutki leczenia;

7) podobieństwa i różnice wyników uzyskanych w różnych badaniach oraz ich wpływ na interpretację danych dotyczących bezpieczeństwa,

8) wszelkie różnice w częstości występowania zdarzeń niepożądanych w podgrupach populacyjnych, obejmujących podgrupy wydzielone na podstawie czynników demograficznych, masy ciała, współistniejących chorób, jednoczesnego podawania innych produktów leczniczych lub polimorficznego metabolizmu;

9) związek zdarzeń niepożądanych z dawką, schematem dawkowania i czasem trwania leczenia;

10) bezpieczeństwo w trakcie długotrwałego przyjmowania - E1A;

11) metody zapobiegania, łagodzenia lub leczenia zdarzeń niepożądanych;

12) reakcje spowodowane przedawkowaniem, potencjalnym uzależnieniem, nasilaniem się objawów po zaprzestaniu leczenia, nadużywaniem produktu leczniczego bądź też brak danych dotyczących tych zagadnień;

13) doświadczenie związane z obecnością produktu leczniczego na rynku światowym; należy w skrócie omówić następujące zagadnienia:

a) zakres doświadczenia na całym świecie,

b) wszelkie zidentyfikowane nowe lub odmienne problemy z bezpieczeństwem,

c) wszelkie działania organów rejestracyjnych związane z bezpieczeństwem;

14) uzasadnienie dla stwierdzenia, że dane pochodzące z jednego regionu będą odpowiednie do wykorzystania w innym regionie (ICH E5).

2.5.6. Wnioski w zakresie korzyści i ryzyka

Celem tego punktu jest połączenie w całość wszystkich wniosków zamieszczonych w poprzednich punktach, dotyczących biofarmaceutyki, farmakologii klinicznej, skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego, oraz ogólne oszacowanie korzyści i ryzyka wynikających ze stosowania tego produktu leczniczego w praktyce klinicznej. Omawia się tu również konsekwencje wszelkich odstępstw od informacji lub wytycznych zawartych w przepisach oraz wszelkie istotne ograniczenia w zakresie dostępu do danych. Ocena ta powinna dotyczyć istotnych aspektów proponowanej treści druków informacyjnych. W tym punkcie uwzględnia się także ryzyko i korzyści wynikające ze stosowania produktu leczniczego w porównaniu z dostępnymi alternatywnymi metodami leczenia lub brakiem leczenia w przypadku chorób, w których brak jakiegokolwiek leczenia stanowi opcję możliwą do zaakceptowania z medycznego punktu widzenia; punkt ten powinnien jasno przedstawić przewidywane miejsce produktu leczniczego w grupie produktów leczniczych przeznaczonych dla danego wskazania. Jeżeli istnieją pewne rodzaje ryzyka w przypadkach osób innych niż osoby, które będą otrzymywać produkt leczniczy, omawia się je np. ryzyko pojawienia się opornych na produkt leczniczy szczepów bakteryjnych w przypadku powszechnego stosowania antybiotyku w leczeniu łagodnych chorób. Nie przytacza się tu jednak ponownie analiz przedstawionych w poprzednich punktach. Ten punkt można potraktować

skrótowo, gdy nie stwierdzono żadnych szczególnych problemów i produkt leczniczy należy do dobrze poznanej klasy farmakologicznej.

Zakłada się, że analiza korzyści i ryzyka będzie zwięzła, musi zawierać najważniejsze wnioski i omawiać problemy istotne dla każdego z wymienionych punktów:

1) skuteczność produktu leczniczego w każdym proponowanym wskazaniu;

2) istotne obserwacje związane z bezpieczeństwem i wszelkie sposoby ewentualnego zwiększenia bezpieczeństwa;

3) zależności dawka-odpowiedź i dawka-toksyczność; optymalne zakresy dawek i schematy dawkowania;

4) skuteczność i bezpieczeństwo w subpopulacjach np. podzielonych według wieku, płci, cech etnicznych, funkcjonowania narządów, stopnia ciężkości choroby i polimorfizmu genetycznego;

5) dane dotyczące dzieci w różnych grupach wiekowych, jeżeli zachodzi taka potrzeba, jak też wszelkie plany programu rozwojowego dotyczącego leczenia dzieci;

6) wszelkie rodzaje ryzyka wystąpienia u pacjenta znanych i potencjalnych interakcji, w tym interakcji produktu leczniczego z pokarmami i z innymi produktami leczniczymi, jak też zalecenia dotyczące stosowania produktu leczniczego;

7) wszelkie ewentualne skutki podania produktu leczniczego, które mogłyby wpłynąć na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługi maszyn.

Wybrane przykłady zagadnień i problemów, które mogłyby uzasadniać konieczność przedstawienia bardziej szczegółowego omówienia korzyści i ryzyka:

1) produkt leczniczy przeznaczony jest do leczenia choroby, która nie jest chorobą śmiertelną, jednak cechuje się stwierdzoną lub ewentualną dużą toksycznością, np. jest zdecydowanie rakotwórczy, teratogenny, proarytmiczny (wpływ na odstęp QT) lub ewentualnie hepatotoksyczny;

2) proponowane stosowanie opiera się na zastępczym punkcie końcowym i występuje dobrze udokumentowana znaczna toksyczność;

3) bezpieczne i skuteczne stosowanie produktu leczniczego wymaga potencjalnie trudnego wyboru lub podejścia terapeutycznego, do którego niezbędne są specjalna wiedza lub doświadczenie lekarza bądź też przeszkolenie pacjenta.

2.5.7. Piśmiennictwo

Dołącza się wykaz wykorzystanych pozycji z piśmiennictwa, w sposób zgodny z zasadami Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals przyjętymi przez Międzynarodowy Komitet Redaktorów Czasopism Medycznych (International Committee of Medical Journal Editors) - pierwsza wersja Jednolitych wymagań dotyczących prac złożonych do druku w czasopismach biomedycznych (ang. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals) została sporządzona przez Vancouver Group i opublikowana w 1979 r. lub z systemem stosowanym w Chemical Abstracts Service (CAS). Kopie wszystkich pozycji z piśmiennictwa cytowanych w przeglądzie klinicznym zamieszcza się w pkt 5.4. w Module 5.

2.6. Streszczenie danych nieklinicznych

Tabelaryczne i pisemne streszczenia danych nieklinicznych

Wytyczne do pisemnych streszczeń danych nieklinicznych

Wstęp

Wytyczne stanowią wskazówki do przygotowania pisemnych streszczeń nieklinicznych danych farmakologicznych, farmakokinetycznych i toksykologicznych. Nie wskazują wymaganych badań. Określają jedynie odpowiedni format prezentacji uzyskanych danych nieklinicznych.

Wytyczne przedstawiają kolejność i zawartość części pisemnych streszczeń danych nieklinicznych. W celu jak najlepszego przedstawienia informacji i ułatwienia zrozumienia i oceny wyników, podmiot odpowiedzialny może dokonywać własnych modyfikacji formatu.

Jeżeli jest to właściwe, omawia się efekty zależne od wieku i płci. Przedstawia się istotne spostrzeżenia dotyczące stereoizomerów i metabolitów, jeżeli takie występują. Należy konsekwentnie stosować te same jednostki w pisemnych streszczeniach danych nieklinicznych lub zamieścić tabele zawierające zależności pomiędzy zastosowanymi jednostkami.

W części Dyskusja i wnioski zgromadzone są informacje z zakresu badań i gatunków oraz porównane jest narażenie zwierząt i ludzi po podaniu dawki maksymalnej.

Ogólna prezentacja zagadnień

Kolejność przedstawiania informacji w obrębie poszczególnych punktów.

Jeżeli to możliwe, badania in vivo powinny być poprzedzone badaniami in vitro. Jeżeli w częściach "Farmakokinetyka" i "Toksykologia" występuje wiele badań tego samego typu, należy je uporządkować w zależności od gatunku, drogi podania, a następnie od czasu trwania; jako pierwsze opisuje się badania trwające najkrócej.

Gatunki zwierząt omawia się w następującej kolejności:

1) mysz;
2) szczur;
3) chomik;
4) inne gryzonie;
5) królik;
6) pies;
7) naczelne;
8) inne ssaki nienależące do gryzoni;
9) gatunki niebędące ssakami.

Drogi podania omawia się w następującej kolejności:

1) droga przewidziana do stosowania u człowieka;
2) podanie doustne;
3) podanie dożylne;
4) podanie domięśniowe;
5) podanie dootrzewnowe;
6) podanie podskórne;
7) podanie wziewne;
8) podanie miejscowe;
9) inne.

Zastosowanie tabel i rycin

Streszczenia danych nieklinicznych powinny składać się głównie z tekstu, jednak niektóre informacje można przedstawić w formie tabel lub rycin. Przykłady formatów, które mogą być zamieszczone w pisemnych streszczeniach, przedstawiono w załączniku A.

Dla określenia optymalnej struktury pisemnych streszczeń tabele i ryciny można zamieścić w tekście lub mogą też być zgrupowane na końcu każdego pisemnego streszczenia danych nieklinicznych.

W tekście umieszcza się odsyłacz do Tabelarycznego streszczenia danych, w następującej postaci: Tabela XX, numer badania/sprawozdania.

Objętość pisemnych streszczeń danych nieklinicznych

Zaleca się, aby całkowita objętość trzech pisemnych streszczeń danych nieklinicznych nie przekraczała 100-150 stron.

Kolejność streszczeń pisemnych i tabelarycznych

Zaleca się następującą kolejność streszczeń:

1) wprowadzenie;
2) pisemne streszczenie danych farmakologicznych;
3) tabelaryczne streszczenie danych farmakologicznych;
4) pisemne streszczenie danych farmakokinetycznych;
5) tabelaryczne streszczenie danych farmakokinetycznych;
6) pisemne streszczenie danych toksykologicznych;
7) tabelaryczne streszczenie danych toksykologicznych.

Wytyczne do tabelarycznych streszczeń danych nieklinicznych

Zaleca się, aby tabelaryczne streszczenia danych zawartych w części nieklinicznej CTD były przygotowane zgodnie ze schematem przedstawionym w wytycznych. Jeżeli jest to uzasadnione, podmiot odpowiedzialny może modyfikować przyjęty schemat, aby ułatwić zrozumienie i ocenę wyników.

Wytyczne nie wskazują wymaganych badań, określają sposób prezentacji wyników w postaci tabel. W uzasadnionych przypadkach podmiot odpowiedzialny może dodawać lub usuwać zagadnienia z przytoczonych wzorów. Jedna tabela może zawierać wyniki z kilku badań albo wyniki z jednego badania można przedstawiać w kilku tabelach.

Zalecane do prezentowania w tabelarycznym streszczeniu danych nieklinicznych schematy tabel przedstawiono w załącznikach B i C.

Załącznik B zawiera szablony stosowane przy przygotowywaniu tabel. Szablony zawierają przypisy (kursywą) objaśniające sposób ich przygotowania (informacje zapisane kursywą mogą zostać usunięte po przygotowaniu tabel).

Załącznik C przedstawia przykłady streszczeń tabelarycznych.

Załączniki dostarczają dodatkowych wskazówek dotyczących zawartości tabel w streszczeniach tabelarycznych. Bierze się pod uwagę, że w niektórych regionach przegląd streszczeń tabelarycznych (wraz ze streszczeniami pisemnymi) jest głównym przeglądem informacji nieklinicznych. Prezentacja danych w formie przedstawionej w szablonach i przykładach zapewnia wystarczający poziom dostępnych szczegółów i dostarcza zwięzłego przeglądu odpowiednich informacji.

Badania wykonane na zwierzętach młodocianych podaje się w formie tabel z zastosowaniem szablonów odpowiednich dla tego typu badań.

Przygotowując tabelaryczne streszczenia danych nieklinicznych, należy zachować kolejność zastosowaną w pisemnych streszczeniach danych nieklinicznych.

Zawartość pisemnych i tabelarycznych streszczeń danych nieklinicznych

2.6.1. Wprowadzenie

Celem tego punktu powinno być zapoznanie osoby oceniającej z produktem leczniczym i jego proponowanym zastosowaniem klinicznym. W tym punkcie podaje się:

1) zwięzłą informację dotyczącą budowy farmaceutycznej (jeżeli jest to możliwe, załącza się rycinę przedstawiającą budowę produktu leczniczego), jego właściwości farmakologicznych;

2) informacje dotyczące proponowanych wskazań klinicznych produktu leczniczego, dawkowania i czasu leczenia.

2.6.2. Streszczenie danych dotyczących farmakologii w formie tekstowej

W tym punkcie informacje przedstawia się w następującej kolejności:

1) zwięzłe podsumowanie;

2) farmakodynamika związana ze wskazaniami;

3) farmakodynamika niezwiązana ze wskazaniami;

4) farmakologia bezpieczeństwa;

5) farmakodynamiczne interakcje produktu leczniczego;

6) dyskusja i wnioski;

7) tabele i ryciny (tutaj albo załączone w tekście).

2.6.2.1. Zwięzłe podsumowanie

Główne spostrzeżenia z badań farmakologicznych należy zwięźle podsumować i ocenić na około 2-3 stronach. Punkt ten powinien rozpocząć się krótkim opisem danych farmakologicznych i wskazaniem istotnych aspektów, takich jak włączenie lub wyłączenie szczególnych danych, na przykład brak odpowiedniego modelu zwierzęcego.

2.6.2.2. Farmakodynamika związana ze wskazaniami

W punkcie tym omawia się i ocenia badania farmakodynamiczne (Definicje - ICH Guideline S7, Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals) efektów związanych ze wskazaniami. O ile to możliwe, przydatne może być powiązanie danych farmakologicznych produktu leczniczego, takich jak selektywność, bezpieczeństwo, siła działania, z dostępnymi danymi na temat produktów leczniczych z tej samej grupy.

2.6.2.3. Farmakodynamika niezwiązana ze wskazaniami

W punkcie tym podsumowuje się wyniki badań nad efektami farmakodynamicznymi niezwiązanymi ze wskazaniami (Definicje - ICH Guideline S7, Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals). O ile to możliwe, omawia się je według układów narządowych.

2.6.2.4. Farmakologia bezpieczeństwa

W tym punkcie omawia się i ocenia dane dotyczące farmakologii bezpieczeństwa, zgodnie z wytyczną ICH Guideline S7, Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals. W niektórych przypadkach dane dotyczące oddziaływania farmakodynamicznego niezwiązanego ze wskazaniami pozwalają przewidzieć lub oszacować potencjalne działania niepożądane mogące wystąpić u ludzi. W takich przypadkach badania farmakodynamiki niezwiązanej ze wskazaniami i farmakologii bezpieczeństwa omawia się łącznie.

2.6.2.5. Farmakodynamiczne interakcje produktu leczniczego

Jeżeli takie wykonano, badania farmakodynamicznych interakcji produktu leczniczego omawia się w tym punkcie.

2.6.2.6. Dyskusja i wnioski

Przeprowadza się ocenę farmakologiczną oraz znaczenia powstałych problemów.

2.6.2.7. Tabele i ryciny

Tabele tekstowe i ryciny zamieszcza się w odpowiednich miejscach tekstu streszczeń lub na końcu streszczenia.

2.6.3. Streszczenie danych dotyczących farmakologii w formie tabel

Wzór tabelarycznego streszczenia danych farmakologicznych określa załącznik B.

2.6.4. Streszczenie danych dotyczących farmakokinetyki w formie tekstowej

Kolejność omawiania danych w Pisemnym streszczeniu danych farmakokinetycznych jest następująca:

1) zwięzłe podsumowanie;

2) metody analityczne;

3) wchłanianie;

4) dystrybucja;

5) metabolizm;

6) wydalanie;

7) farmakodynamiczne interakcje produktu leczniczego;

8) inne badania farmakokinetyczne;

9) dyskusja i wnioski;

10) tabele i ryciny (tutaj albo załączone w tekście).

2.6.4.1. Zwięzłe podsumowanie

Omówienie głównych spostrzeżeń z badań farmakokinetycznych przedstawia się zwięźle w dokumencie nieprzekraczającym 3 stron. Punkt ten powinien rozpoczynać się krótkim opisem zakresu oceny farmakokinetycznej, w której, w szczególności przedstawia się informację, czy w badaniach farmakologicznych i toksykologicznych zastosowano te same gatunki i szczepy zwierząt oraz czy skład podawanego preparatu był podobny lub taki sam.

2.6.4.2. Metody analityczne

Ten punkt powinien zawierać podsumowanie metod analitycznych zastosowanych do badania prób biologicznych, z włączeniem ustalenia granicy oznaczalności zastosowanej metody analitycznej. Jeżeli jest to możliwe, w tym punkcie omawia się dane dotyczące walidacji metod analitycznych i trwałości prób biologicznych. Potencjalny wpływ różnych metod analizy na interpretację wyników omawia się w dalszych punktach.

2.6.4.3. Wchłanianie

Przedstawia się podsumowanie następujących danych:

1) wchłanianie - stopień i szybkość wchłaniania, badania in vitro i in situ;

2) parametry kinetyczne, biorównoważność lub biodostępność - badania farmakokinetyczne w surowicy, osoczu lub krwi.

2.6.4.4. Dystrybucja

Przedstawia się podsumowanie następujących danych:

1) badanie rozmieszczenia w tkankach;
2) badanie wiązania i dystrybucji w komórkach krwi;
3) badania przenikania przez łożysko.
2.6.4.5. Metabolizm - porównanie międzygatunkowe
Przedstawia się podsumowanie następujących danych:
1) budowa chemiczna i ilościowy udział metabolitów w próbie biologicznej;
2) możliwe szlaki metaboliczne;
3) metabolizm przedukładowy (żołądkowo-jelitowo-wątrobowy efekt pierwszego przejścia);
4) badania metabolizmu in vitro, z uwzględnieniem udziału cytochromu P 450;
5) indukcja i hamowanie aktywności enzymów.
2.6.4.6. Wydalanie
Przedstawia się podsumowanie następujących danych:
1) drogi i stopień wydalania;
2) wydalanie z mlekiem.
2.6.4.7. Farmakokinetyczne interakcje produktu leczniczego
Jeżeli przeprowadzono badania niekliniczne farmakokinetycznych interakcji produktu leczniczego in vitro i in vivo, przedstawia się podsumowanie.
2.6.4.8. Inne badania farmakokinetyczne
Jeżeli wykonano badania z zastosowaniem nieklinicznych modeli chorób, w szczególności u zwierząt z zaburzeniami funkcji nerek, przedstawia się podsumowanie.
2.6.4.9. Dyskusja i wnioski
Przedstawia się ocenę danych farmakokinetycznych i omówienie znaczenia wszystkich odnotowanych spostrzeżeń.
2.6.4.10. Tabele i ryciny
Tabele i ryciny tekstowe zamieszcza się w tekście lub na końcu streszczenia.
2.6.5. Streszczenie danych dotyczących farmakokinetyki w formie tabel
Wzór tabelarycznego streszczenia danych farmakokinetycznych określa załącznik B.
2.6.6. Streszczenie danych dotyczących toksykologii w formie tekstowej
Kolejność omawiania danych w pisemnym streszczeniu danych toksykologicznych jest następująca:
1) podsumowanie;
2) toksyczność po podaniu jednorazowym;
3) toksyczność po podaniu wielokrotnym;
4) genotoksyczność;
5) rakotwórczość;
6) toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa;
7) badania zwierząt młodocianych;
8) tolerancja miejscowa;
9) inne badania toksyczności;
10) dyskusja i wnioski;
11) tabele i ryciny (tutaj albo załączone w tekście).
2.6.6.1. Zwięzłe podsumowanie
Omówienie spostrzeżeń z badań toksykologicznych przedstawia się w zwięzłej formie, w dokumencie nieprzekraczającym 6 stron. W tym punkcie zakres oceny toksykologicznej może być określony w formie tabeli zestawiającej główne badania toksykologiczne; nie umieszcza się w niej wyników badań, na przykład:

PROGRAM BADAŃ TOKSYKOLOGICZNYCH

Typ badania i czas trwania	Droga podania	Gatunek	Związek podany*
Podanie jednorazowe	p.o. i i.v.	szczur i mysz	Związek macierzysty
Podanie jednorazowe	p.o. i i.v.	szczur i mysz	Metabolit X

Podanie wielokrotne	p.o.	szczur i pies	Związek macierzysty
1 miesiąc	p.o.	szczur	Związek macierzysty
6 miesięcy	p.o.	pies	Związek macierzysty
9 miesięcy			
itp.			

* Tę kolumnę załącza się jedynie w przypadku badania metabolitów.

Zakres oceny toksykologicznej opisuje się w stosunku do proponowanego zastosowania klinicznego. Zamieszcza się komentarz odnośnie do spełnienia wymagań GLP.

2.6.6.2. Toksyczność po podaniu jednorazowym

Omówienie danych z badań po podaniu jednorazowym przedstawia się w porządku według zastosowanego gatunku i drogi podania. W niektórych przypadkach może być pomocne przedstawienie danych w formie tabeli.

2.6.6.3. Toksyczność po podaniu wielokrotnym, łącznie z odpowiednimi badaniami toksykokinetycznymi

Badania omawia się w porządku według gatunku, drogi podania, czasu trwania, z podaniem zwięzłych informacji o metodyce i z podkreśleniem istotnych spostrzeżeń, w szczególności dotyczących charakteru i stopnia toksyczności wobec narządów docelowych, dawki (narażenia) i zależności odpowiedzi od dawki, najwyższej dawki niewywołującej efektów szkodliwych. Badania wstępne mogą być omówione mniej szczegółowo, przy czym badania podstawowe bezwzględnie muszą spełniać zasady GLP określone w wytycznej ICH: ICH Guideline M3(R2): on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals (ICH M3), zwanej dalej "ICH M3".

2.6.6.4. Genotoksyczność

Omówienie badań przedstawia się w następującym porządku:

1) badania in vitro na komórkach innych niż komórki ssaków;

2) badania in vitro na komórkach ssaków;

3) badania in vivo na ssakach, łącznie z odpowiednimi badaniami toksykokinetycznymi;

4) inne układy.

2.6.6.5. Rakotwórczość, łącznie z odpowiednimi badaniami toksykokinetycznymi

Przedstawia się krótkie uzasadnienie wyjaśniające wybór metody badania i podstawy wyboru wysokiej dawki. Poszczególne badania opisuje się w następującym porządku:

1) badania długookresowe według zastosowanego gatunku, włączając badania zakresu dawkowania, jeżeli badanie to nie mogło być odpowiednio wykonane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym lub w badaniach farmakokinetycznych;

2) badania krótkookresowe lub średniookresowe, z włączeniem badań zakresu dawkowania, jeżeli badanie to nie mogło być odpowiednio wykonane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym lub w badaniach farmakokinetycznych;

3) inne badania.

2.6.6.6. Badania toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój potomstwa, łącznie z badaniami zakresu dawkowania i odpowiednimi badaniami toksykokinetycznymi

Badania opisuje się w następującej kolejności, podając zwięźle szczegóły dotyczące metodyki i podkreślając istotne spostrzeżenia:

1) płodność i wczesny rozwój zarodka;

2) rozwój zarodka i płodu;

3) rozwój przed- i pourodzeniowy, z uwzględnieniem stanu funkcjonalnego organizmu matki;

4) badania obejmujące podawanie produktu leczniczego potomstwu (zwierzęta młodociane) i dalszą ocenę potomstwa, jeżeli badania takie prowadzono.

Jeżeli zastosowano inny schemat badań, podtytuły również odpowiednio się zmienia.

2.6.6.7. Tolerancja miejscowa

Jeżeli wykonano badania tolerancji miejscowej, omawia się je w porządku według gatunku, drogi podania, czasu trwania, podając zwięźle szczegóły dotyczące metodyki i podkreślając istotne spostrzeżenia.

2.6.6.8. Inne badania toksyczności, jeżeli dotyczy

Jeżeli wykonano inne badania, powinny one zostać podsumowane. Jeżeli dotyczy, podaje się uzasadnienie wykonania badania:

1) antygenowość;

2) immunotoksyczność;

3) badania mechanizmu działania, jeżeli nie były omawiane gdzie indziej;

4) uzależnienie;

5) badania metabolitów;

6) badania zanieczyszczeń;

7) inne badania.

2.6.6.9. Dyskusja i wnioski

Przedstawia się ocenę danych toksykologicznych i omówienie znaczenia wszystkich istotnych spostrzeżeń. Zalecane jest przedstawienie tabel i rycin podsumowujących omawiane informacje.

2.6.6.10. Tabele i ryciny

Tabele i ryciny tekstowe zamieszcza się w tekście lub na końcu streszczenia.

2.6.7. Streszczenie danych dotyczących toksykologii w formie tabel

Wzór tabelarycznego streszczenia danych toksykologicznych określa załącznik B.

Załącznik A

Przykłady tabel i rycin do pisemnego streszczenia wyników

Tabele i ryciny zawarte w załączniku A są umieszczone jedynie jako przykłady. Podmiot odpowiedzialny dostosowuje format tabel i rycin odpowiednio do danego produktu leczniczego.

Piśmiennictwo dotyczące poszczególnych badań umieszcza się w tabeli lub w tekście.

W tabelach podaje się wyniki oceny statystycznej wyników, jeżeli dotyczy.

Tabela X: Wiązanie związku X i jego głównych metabolitów oraz związków porównawczych z receptorami X_2 i X_3 człowieka

Związek	X_2 K_i1(nM)	X_2 K_i2(nM)	X_3 K_i1(nM)	X_3 K_i2(nM)
1	538	2730	691	4550
2	2699	1050	2,0	181
3	578	14,4	141	10400
4	20	100	10,7	7,9
5	2100	3,1	281	28
6	7,5	8,4	44	2,8
7	3,11	3,76	1,94	1,93

K_i1 i K_i2 przedstawiają (odpowiednio) wysokie i niskie powinowactwo miejsc wiążących (dane z badania numer).

Rysunek X: Wpływ wielokrotnego podawania związku X na ciśnienie krwi szczurów SHR[a]

wzór

Czas (minuty)

Wpływ wielokrotnego podawania związku X na ciśnienie krwi szczurów SHR[a] [poz. piśm.]. Hypotensyjne działanie 5-minutowego wlewu i.v. roztworu fizjologicznego soli (s) w porównaniu z wlewem i.v. X, 3mg/kg u szczurów SHR w następstwie wcześniejszego, 2-krotnego w ciągu doby, podawania roztworu fizjologicznego soli, 1ml/kg p.o. przez 7 (m) lub 14 (p) dni lub X, 25 mg/kg p.o. przez 7 (l) lub 14 (n) dni.

Analizę istotności statystycznej wyników po wcześniejszym podawaniu roztworu fizjologicznego soli dokonano przy $p < 0,05$; wszystkich pozostałych przy $p < 0,01$. Wartości przedstawiono jako średnia ± s.e.m.

SHR[a] = spontaneous hypertensive rat (n = 5/grupę)

Tabela X: Niezależne od modelu parametry farmakokinetyczne związku X po jednorazowym, doustnym podaniu w dawkach 2, 10 i 30 mg/kg u myszy [poz. piśm.]

Parametr (jednostki)	Wartość parametru					
Płeć	Samce			Samice		
Dawka (mg/kg)	2	10	30	2	10	30
C_{max} (ng/ml)	4,9	20,4	30,7	5,5	12,9	28,6
T_{max}(h)	0,8	0,4	0,3	0,4	0,5	0,3
AUC_{0-t} (ng•h/ml)	21,6	80,5	267	33,3	80	298
AUC_{0-inf} (ng•h/ml)	28,3	112	297	40,2	90	327

Parametry farmakokinetyczne wyznaczano dla każdego przedziału czasowego w osoczu zlewnym zebranym od 3 zwierząt.

Tabela X: Wydalanie materiału radioaktywnego w następstwie jednorazowego podania związku [^{14}C]X samcom myszy [poz. piśm.]

Dawka (mg/kg) / droga podania		Procent podanej dawki	
	Mocz*	Kał	+
2,8 i.v.	88,1 ± 7,4	5,5 ± 0,7	93,6 ± 6,9
8,8 p.o.	89,4 + 4,7	6,9 ± 1,4	95,3 ± 3,4

Wydalanie oznaczano w ciągu 168 h po podaniu.

Wartości podano jako średnia ± S.D. (n = 5 dla p.o. i dla i.v.)

* z włączeniem radioaktywności płynu po umyciu klatki (22,1% - dla p.o. i 21,7% - dla i.v.).

+ z włączeniem radioaktywności organizmów zwierząt.

Tabela X: Stężenie materiału radioaktywnego w tkankach samców szczurów po jednorazowym dożylnym podaniu związku [^{14}C]X w dawce 1,75 mg/kg [poz. piśm.]

Tkanka	Stężenie (ng/g)*				
	1 h	6 h	24 h	48 h	72 h
Krew	105	96,6	2,34	2,34	3,65
Osocze	142	175	3,12	nw	nw
Nadnercza	656	49,2	14,3	9,63	nw
Szpik kostny	359	31,5	nw	nw	nw
Mózg	116	9,37	nw	nw	nw
Oczy	124	28,9	4,69	nw	nw
Tkanka tłuszczowa	490	44,0	10,2	6,25	5,47
Serce	105	26,6	nw	nw	nw
Nerki	1280	651	21,6	13,3	9,63
Jelito grube	570	2470	39,3	12,0	nw
Wątroba	875	380	133	87,7	64,6
Płuca	234	59,1	7,55	nw	nw

* ng związku X w przeliczeniu na wolną zasadę/g.

N = 5 zwierząt/przedział czasowy.

nw nie wykryto.

Tabela X: Wydalanie materiału radioaktywnego u samców szczurów po jednorazowym podaniu związku [^{14}C]X [poz. piśm.]

Dawka (mg/kg)/ droga podania		Procent podanej dawki			
		Mocz	**Kał**	**Żółć**	**Całkowita**
1,75	i.v.	61,3 ± 9,3	30,3 ± 4,1	-	95,2 ± 5,0
1,75	p.o.	57,4 ± 3,8	37,0 ± 3,4	-	95,2 ± 1,5
2	p.o.	72,3 ± 0,8	26,9 ± 1,9	-	99,5 ± 1,1
20	p.o.	23,5 ± 6,3	0,5 ± 0,2	76,0 ± 5,9	100 ± 0,8
220	p.o.	67,1 ± 9,0	24,8 ± 5,0	-	93,3 ± 6,8

Wydalanie oznaczano w ciągu 168 h, u szczurów Wistar: wartości podano jako średnie ± S.D. (n = 5);

- nie oznaczano; wartość całkowita uwzględnia radioaktywność organizmów zwierząt oraz płynu po umyciu klatki.

Tabela X: Porównawcze zestawienie danych farmakokinetycznych i narażenia układowego u myszy, szczurów, psów i pacjentów po doustnym podaniu związku X [poz. piśm.]

Gatunek (postać)	Dawka (mg/kg/dobę)	Narażenie układowe (osocze)		Pozycje piśmiennictwa
		C_{max} (ng/ml)	**AUC (ng·h/ml)[#]**	
Człowiek (tabletka)	0,48[$]	36,7	557	X
Mysz (roztwór)	8,8	68,9 (1,9)*	72,7 (0,2)*	Y
	21,9	267 (7,3)*	207 (0,5)*	
	43,8	430 (11,7)*	325 (0,7)*	
Szczur (roztwór)	50	479 (13,0)*	1,580 (2,8)*	Z
Pies (roztwór)	1,5	5,58 (0,2)*	15,9 (< 0,1)*	V
	5	24,8 (0,7)*	69,3 (0,1)*	
	15	184 (5,0)*	511 (0,9)*	

Dane dla zwierząt dotyczą samców oraz samic i przedstawiają wyniki po zakończeniu badań po codziennym, doustnym podawaniu wielokrotnym (przez 60 dni u myszy, 14 dni u szczura i 1 rok u psa). Dane uzyskane w badaniach na pacjentach (mężczyźni i kobiety) w następstwie dawkowania 3 razy/dobę przedstawiają wyniki po ekstrapolacji znormalizowanej dawki.

[#] AUC_{0-6} u myszy, AUC_{0-t} u szczura, psa oraz AUC_{0-T} x 24 u człowieka (po znormalizowaniu dawki).

[$] całkowita dawka dobowa dla człowieka (po przyjęciu masy ciała 50 kg).

* liczby w nawiasach oznaczają współczynnik narażenia zwierząt w porównaniu do ekspozycji pacjentów.

Tabela X: Częstość występowania zmian proliferacyjnych komórek śródmiąższowych (Leydiga) u szczurów [poz. piśm.]

			Grupy dawkowania	
Zmiany	**Kontrola**	**3 mg/kg**	**30 mg/kg**	**100 mg/kg**
Rozrost (tylko)	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)
Gruczolak (tylko)	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)
Gruczolak* rozrost	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)
Całkowite*	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)

* Gruczolak lub rozrost.

Załącznik B

Szablony do tabelarycznego streszczenia danych nieklinicznych

2.6.3. Farmakologia

2.6.3.1. Farmakologia: przegląd

2.6.3.2. Farmakodynamika związana ze wskazaniami*

2.6.3.3. Farmakodynamika niezwiązana ze wskazaniami*

2.6.3.4. Farmakologia bezpieczeństwa

2.6.3.5. Farmakodynamiczne interakcje produktu leczniczego*

2.6.5 Farmakokinetyka

2.6.5.1. Farmakokinetyka: przegląd

2.6.5.2. Metody analityczne i sprawozdania z walidacji*

2.6.5.3. Farmakokinetyka: Wchłanianie po podaniu jednorazowym

2.6.5.4. Farmakokinetyka: Wchłanianie po podaniu wielokrotnym

2.6.5.5. Farmakokinetyka: Dystrybucja w narządach

2.6.5.6. Farmakokinetyka: Wiązanie z białkami osocza

2.6.5.7. Farmakokinetyka: Badanie u samic ciężarnych i karmiących

2.6.5.8. Farmakokinetyka: Inne badania dotyczące dystrybucji

2.6.5.9. Farmakokinetyka: Metabolizm in vivo

2.6.5.10. Farmakokinetyka: Metabolizm in vitro

2.6.5.11. Farmakokinetyka: Możliwe szlaki metaboliczne u różnych gatunków

2.6.5.12. Farmakokinetyka: Indukcja/hamowanie aktywności enzymów metabolizujących produkt leczniczy

2.6.5.13. Farmakokinetyka: Wydalanie

2.6.5.14. Farmakokinetyka: Wydalanie z żółcią

2.6.5.15. Farmakokinetyka: Interakcje produkt leczniczy - produkt leczniczy

2.6.5.16. Farmakokinetyka: Inne badania

2.6.7. Toksykologia

2.6.7.1. Toksykologia: Przegląd

2.6.7.2. Toksykokinetyka: Przegląd badań toksykokinetycznych

2.6.7.3. Toksykokinetyka: Przegląd danych toksykokinetycznych

2.6.7.4. Toksykologia: Substancja czynna

2.6.7.5. Toksyczność po podaniu jednorazowym

2.6.7.6. Toksyczność po podaniu wielokrotnym: badania wstępne

2.6.7.7. Toksyczność po podaniu wielokrotnym: badania zasadnicze podstawowe

2.6.7.8. Genotoksyczność: in vitro

2.6.7.9. Genotoksyczność: in vivo

2.6.7.10. Rakotwórczość

2.6.7.11. Badania toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój potomstwa: badania wstępne

2.6.7.12. Badania toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój potomstwa: płodność i wczesny rozwój zarodkowy do implantacji (badania podstawowe)

2.6.7.13. Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa - wpływ na rozwój zarodka i płodu

2.6.7.14. Badania toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój potomstwa: wpływ na rozwój przed- i pourodzeniowy, z uwzględnieniem stanu funkcjonalnego organizmu matki

2.6.7.15. Tolerancja miejscowa

2.6.7.16. Inne badania toksyczności

Uwaga: Jeżeli przeprowadzono badania na zwierzętach młodocianych, wyniki umieszcza się w tabeli, stosując szablon odpowiedni dla tego typu badań.

* Zamieszczenie streszczenia w formie tabel jest dowolne. Bardziej przydatne jest zamieszczenie tabel tekstowych i rycin w "Pisemnym streszczeniu danych nieklinicznych".

2.6.3.1. Farmakologia		**Przegląd**		**Związek badany**[1]		
Rodzaj badania	**Badany układ**	**Sposób podawania**	**Wykonawca badania**	**Numer badania**[4]	**Umiejscowienie tom**[3]	**część**
Farmakodynamika związana ze wskazaniami[2]						
Farmakodynamika niezwiązana ze wskazaniami						
Farmakologia bezpieczeństwa						
Farmakodynamiczne interakcje produktu leczniczego						

[1] Nazwa międzynarodowa (INN)

[2] Każde sprawozdanie z badania farmakologicznego umieszcza się w jednej linii, zgodnie z kolejnością w CTD. W badaniach zgodnych z zasadami GLP podaje się informację o tym w stopce.

[3] Należy zaznaczyć umiejscowienie w CTD.

[4] Lub numer sprawozdania (we wszystkich tabelach).

2.6.3.4.	**Farmakologia bezpieczeństwa**[1]				**Związek badany**[2]		
Narząd Układy badane	**Gatunek/Szczep**	**Sposób podawania**	**Dawki**[a] **(mg/kg)**	**Płeć, Ilość /grupa**	**Istotne spostrzeżenia**	**Zgodność z GLP**	**Nr badania**[3]

[1] W Przedstawia się zbiorcze podsumowanie wszystkich badań farmakologii bezpieczeństwa.

[2] Nazwa międzynarodowa (INN)

[3] Lub numer sprawozdania (we wszystkich tabelach).

[a] Dawka po podaniu jednorazowym, jeżeli nie podano inaczej.

2.6.5.1. Farmakokinetyka		**Przegląd**		**Związek badany**[1]		
Rodzaj badania	**Badany układ**	**Sposób podawania**	**Wykonawca badania**	**Numer badania**	**Umiejscowienie tom**[3]	**część CTD**
Wchłanianie[2]						
Dystrybucja						
Metabolizm						
Wydalanie						
Farmakokinetyczne interakcje produktu leczniczego						
Inne badania						

[1] Nazwa międzynarodowa (INN).

(2) Każde sprawozdanie z badania farmakologicznego umieszcza się w jednej linii, zgodnie z kolejnością w CTD. W badaniach zgodnych z zasadami GLP podaje się informację o tym w stopce.

(3) Należy zaznaczyć umiejscowienie w CTD.

2.6.5.3. Farmakokinetyka: Wchłanianie po podaniu jednorazowym							**Związek badany(1):**
							Umiejscowienie w CTD: tom część **Nr badania**
Gatunek							
	(4)						
Płeć (M/F)/liczba zwierząt							
Warunki podania (na czczo/po karmieniu)							
Vehiculum/postać							
Sposób podawania							
Dawka (mg/kg)							
Materiał badany (np. pełna krew, osocze, surowica)							
Związek oznaczany							
Metoda oznaczenia(2)							
Parametry farmakokinetyczne:							
Informacje dodatkowe:(3)							

(1) Nazwa międzynarodowa (INN).

(2) Na przykład HPLC, LSC z zastosowaniem związku znakowanego węglem ^{14}C.

(3) Na przykład tekst zawierający podsumowanie wyników, różnice gatunkowe i wynikające z badanej płci, zależność od dawek lub specjalny komentarz.

(4) Jedna kolumna powinna zawierać wyniki jednego badania. W celu porównania wyników zamieszcza się dane farmakokinetyczne u człowieka po podaniu najwyższej zalecanej dawki.

2.6.5.4.	**Farmakokinetyka: Wchłanianie po podaniu wielokrotnym**	**Związek badany:**

[Dane mogą być podane w formie tabelarycznej tak jak w tabeli 2.6.5.3, jeżeli dotyczy.]

Format A

2.6.5.5. Farmakokinetyka: Dystrybucja w narządach	**Związek badany:**
	Umiejscowienie w CTD: tom część **Nr badania**
Gatunek:	
Płeć (M/F)/liczba zwierząt:	
Warunki podania (na czczo/ po karmieniu):	
Vehiculum/postać:	
Sposób podawania:	
Dawka (mg/kg):	
Izotop promieniotwórczy:	

Aktywność właściwa:						
Czas pobrania prób:						
	Stężenie (jednostka)					
Tkanki/narządy	**T(1)** _____	**T(2)** _____	**T(3)** _____	**T(4)** _____	**T(5)** _____	**$T_{1/2}$** _____
Informacje dodatkowe:						

Format B (alternatywny)

2.6.5.5. Farmakokinetyka: Dystrybucja w narządach		**Związek badany:**
		Umiejscowienie w CTD: tom część **Nr badania**
Gatunek:		
Płeć/liczba zwierząt:		
Warunki podania (na czczo/ po karmieniu):		
Vehiculum /postać:		
Sposób podawania:		
Dawka (mg/kg):		
Izotop promieniotwórczy:		
Aktywność właściwa:		
Związek oznaczany/metoda oznaczania (jednostka):		
Czas pobrania prób:		

	C_1		**Ostatni przedział czasowy**				
Tkanki/narządy	**Stęż.** _____	**T/O**[1)] _____	**Stęż.** _____	**T/O**[1)] _____	**Czas** _____	**AUC** _____	**$T_{1/2}$** _____
Informacje dodatkowe:							

[Tkanka] / [Osocze]: [1)]

2.6.5.6. Farmakokinetyka: Wiązanie z białkami osocza		**Związek badany:**		
Układ badany:				
Rodzaj białka / warunki badania / metoda				
				Umiejscowienie w CTD: tom część
Gatunek	**Stężenie badane**	**% wiązania**	**Nr badania**	
Informacje dodatkowe:				

2.6.5.7. Farmakokinetyka: Badanie u samic ciężarnych i karmiących[(1)]	**Związek badany**[(2)]**:**
	Umiejscowienie w CTD: tom część
	Nr badania

Przechodzenie przez łożysko								
Gatunek:								
Dzień ciąży/liczba zwierząt:								
Vehiculum/postać:								
Sposób podawania:								
Dawka (mg/kg):								
Związek oznaczany:								
Metoda oznaczania:								
Czas (h):								
Stężenie/ilość (% dawki):								
Samica[3]**:** **Płód**[3]**:**								
Informacje dodatkowe:								

Przenikanie do mleka						
Gatunek:						
Dzień laktacji/liczba zwierząt:						
Warunki podania (na czczo/po karmieniu):						
Vehiculum/postać:						
Sposób podawania:						
Dawka (mg/kg):						
Związek oznaczany:						
Metoda oznaczania:						
Czas (h):	_____	_____	_____	_____	_____	
Stężenie:						
	Mleko:					
	Osocze:					
	Mleko/osocze:					
	Noworodki:					
Informacje dodatkowe:						

(1) W tabeli zamieszcza się dane, jeżeli uzyskano je w badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję.

(2) Nazwa międzynarodowa (INN).

(3) Podaje się rodzaj badanych tkanek (np. osocze samic, stężenia w tkankach płodu).

2.6.5.8. Farmakokinetyka: Inne badania dotyczące dystrybucji	**Związek badany:**
2.6.5.9. Farmakokinetyka: Metabolizm in vivo	**Związek badany:**
Płeć (M/F)/liczba zwierząt:	

Warunki podania (na czczo/po karmieniu):									
Vehiculum/postać:									
Sposób podawania:									
Dawka (mg/kg):									
Izotop promieniotwórczy:									
Aktywność właściwa:									
				% związku w próbie				**Umiejscowienie w CTD**	
Gatunek:	**Próba**	**Czas pobrania próby lub okres czasu**	**% dawki w próbie**	**Związek macierzysty**	**M1**	**M2**	**Nr badania**	**tom**	**część**
	Osocze Mocz								
	Żółć Kał								
	Osocze Mocz								
	Żółć Kał								
	Osocze Mocz								
	Żółć Kał								
Informacje dodatkowe:									

Uwaga: Należy włączyć dane dotyczące człowieka w celu ich porównania (jeżeli są dostępne).

2.6.5.10. Farmakokinetyka: Metabolizm in vitro	**Związek badany:**
	Umiejscowienie w CTD: tom część
	Nr badania
Badany układ:	
Czas: _____ _____ _____ _____ _____	
Stężenie:	
Związki:	
Macierzysty:	
M-1:	
M-2:	
Informacje dodatkowe:	

Uwaga: Należy włączyć dane dotyczące człowieka w celu ich porównania (jeżeli są dostępne).

2.6.5.11. Farmakokinetyka: Możliwe szlaki metaboliczne	**Związek badany:**
(podać schemat możliwych szlaków metabolicznych z zaznaczeniem, u jakiego gatunku zwierząt dana reakcja zachodzi)	

2.6.5.12. Far mąko kinetyka: Indukcja/hamowanie aktywności enzymów metabolizujących produkt leczniczy		**Związek badany:**	
		Umiejscowienie w CTD: tom część	
		Nr badania	
Uwaga: dotyczy tylko badań nieklinicznych			
Rodzaj badania:			
Metoda:			
Wyniki zestawione w tabelach:			
Informacje dodatkowe:			

2.6.5.13. Farmakokinetyka: Wydalanie										**Związek badany[1]:**		
Gatunek	_____ [3]			_____			_____			_____		
Płeć (M/F) / liczba zwierząt												
Warunki podania (na czczo/po karmieniu)												
Vehiculum/postać												
Sposób podawania												
Dawka (mg/kg)												
Związek oznaczany												
Metoda oznaczania												
Droga wydalania[4]	**Mocz**	**Kał**	**Razem**	**Mocz**	**Kał**	**Razem**	**Mocz**	**Kał**	**Razem**	**Mocz**	**Kał**	**Razem**
Czas												
O - T h												
Nr badania												
Umiejscowienie w CTD:												
Informacje dodatkowe[2]:												

[1] Nazwa międzynarodowa (INN).

[2] Na przykład: zwięzłe opisowe podsumowanie wyników, różnice gatunkowe, różnice zależne od płci, zależność od dawek lub odpowiedni komentarz.

[3] Jedna kolumna powinna zawierać wyniki jednego badania. W celu porównania wyników zamieszcza się dane farmakokinetyczne u człowieka po podaniu najwyższych zalecanych dawek. Tabelę można połączyć z tabelą dotyczącą wchłaniania (jeżeli właściwe).

[4] Uwzględnia się inne drogi wydalania (np. z żółcią, z powietrzem wydychanym), jeżeli wykonano badanie.

2.6.5.14.	**Farmakokinetyka: Wydalanie z żółcią**	**Związek badany:**

[Dane podaje się w tabeli w formacie jak w tabeli 2.6.5.13, jeżeli właściwe]

2.6.5.15. Farmakokinetyka: Interakcje produkt leczniczy - produkt leczniczy	**Związek badany:**

	Umiejscowienie w CTD:	tom	część
	Nr badania		
Rodzaj badania:			
Metoda:			
Tabelaryczne zestawienie wyników:			
Informacje dodatkowe:			

2.6.5.16.	**Farmakokinetyka: Inne badania**	**Związek badany:**

	Umiejscowienie w CTD:	tom	część
	Nr badania		
Rodzaj badania:			
Metoda:			
Tabelaryczne zestawienie wyników:			
Informacje dodatkowe:			

2.6.7.1. Toksykologia	**Przegląd**	**Związek badany[1]:**

Rodzaj badania	**Gatunek i szczep**	**Sposób podawania**	**Okres podawania**	**Dawki (mg/kg)[a]**	**Zgodność z GLP**	**Wykonawca badania**	**Nr badania**	**Umiejscowienie tom część[3]**
Toksyczność po podaniu jednorazowym	[2]							
Toksyczność po podaniu wielokrotnym								
Genotoksyczność								
Rakotwórczość								
Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa								
Tolerancja miejscowa								
Inne badania toksyczności								

[1] Nazwa międzynarodowa (INN).

[2] Jedno sprawozdanie z badania toksykologicznego umieszcza się w jednym wierszu, zgodnie z kolejnością występującą w CTD.

[3] Wskazuje się umiejscowienie w CTD.

[a] O ile nie podano w innych jednostkach. W badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym należy podkreślić dawkę NOAEL (najwyższa dawka, po której nie obserwowano działań szkodliwych).

2.6.7.2. Toksykokinetyka	**Przegląd badań toksykokinetycznych**	**Związek badany[1]:**

Rodzaj badania[2]	**Układ badany**	**Sposób podawania**	**Dawki (mg/kg)**	**Zgodność z GLP**	**Nr badania**	**Umiejscowienie tom część[3]**

(1) Nazwa międzynarodowa (INN).

(2) Jedno sprawozdanie z badania toksykokinetycznego umieszcza się w jednym wierszu, zgodnie z kolejnością występującą w CTD (cz. 3 Toksykologia).

(3) Wskazuje się umiejscowienie wyników badania w CTD.

2.6.7.3. Toksykokinetyka	**Przegląd danych toksykokinetycznych(2)**	**Związek badany(1):**

(1) Nazwa międzynarodowa (INN).

(2) 1-3-stronicowe streszczenie danych toksykokinetycznych wyznaczonych w stanie równowagi (tabele lub wykresy) przygotowuje się w formacie ułatwiającym porównanie danych pomiędzy gatunkami z uzyskanymi u człowieka.

2.6.7.4. Toksykologia		**Substancja czynna**	**Związek badany(1):**	
Nr serii	**Czystość (%)**	**Zidentyfikowane zanieczyszczenia**	**Nr badania**	**Rodzaj badania(3)**
Proponowana specyfikacja(2)				

(1) Nazwa międzynarodowa (INN).

(2) Wszystkie serie użyte w badaniach toksykologicznych podaje się w kolejności chronologicznej.

(3) Dla każdej zastosowanej serii wskazuje się wykonane badania toksykologiczne.

2.6.7.5.	**Toksyczność po podaniu jednorazowym(1)**					**Związek badany(2):**	
Gatunek/ Szczep	**Sposób podawania (vehiculum/ postać)**	**Dawki (mg/kg)**	**Płeć oraz liczba / grupa**	**Najwyższa dawka, po której nie stwierdzono padnięć**	**Przybliżona dawka śmiertelna (mg/kg)**	**Istotne spostrzeżenia**	**Nr badania**

(1) Wszystkie badania toksyczności po podaniu jednorazowym należy wyszczególnić w kolejności wskazanej w CTD. W stopce podaje się szczególne cechy badania, takie jak: nietypowy czas trwania badania, wielkość infuzji lub wiek zwierząt.

(2) Nazwa międzynarodowa (INN).

2.6.7.6.	**Toksyczność po podaniu wielokrotnym**			**Badania wstępne(1)**		**Związek badany(2):**	
Gatunek/ Szczep	**Sposób podawania (vehiculum/ postać)**	**Okres podawania**	**Dawki (mg/kg)**	**Płeć oraz liczba / grupa**	**NOAEL[a] (mg/kg)**	**Istotne spostrzeżenia**	**Nr badania**

(1) Wszystkie badania toksyczności po podaniu wielokrotnym (łącznie z badaniami ustalania zakresu dawkowania), inne niż określone przez wytyczną ICH M3, należy wyszczególnić w kolejności wskazanej w CTD. W stopce podaje się szczególne cechy badania, takie jak nietypowy wiek zwierząt.

(2) Nazwa międzynarodowa (INN).

[a] No Observed Adverse Effect Level (najwyższa dawka, po której nie obserwowano działań szkodliwych).

2.6.7.7.(1) Toksyczność po podaniu wielokrotnym(2)	**Tytuł sprawozdania:**	**Związek badany(3):**
Gatunek/szczep:	**Okres podawania:**	**Nr badania:**
Początkowy wiek zwierząt:	**Okres obserwacji po zakończeniu podawania:**	**Umiejscowienie w CTD:**

			tom część
Data podania pierwszej dawki:		**Sposób podawania:** **Vehiculum/postać:**	**Zgodność z GLP:**
Szczególne cechy badania:			
Najwyższa dawka, po której nie obserwowano działań szkodliwych (NOAEL):			
Dawka dobowa (mg/kg)	**0(kontrola)**		
Liczba zwierząt	M F	M F M F	M F
Toksykokinetyka: AUC ()[4]	(5)		
Istotne spostrzeżenia			
Zwierzęta padłe/ uśmiercone ze względów etycznych			
Masa ciała (%)[a]			
Spożycie paszy (%)[a]	(5)		
Spożycie wody ()	[5]		
Objawy kliniczne			
Oftalmoskopia			
Elektrokardiografia			

[6] - brak istotnych spostrzeżeń + łagodne ++ średnie +++ znaczne

[7] * - p < 0,05 ** - p < 0,01

[a] Po zakończeniu okresu dawkowania. W grupach kontrolnych podaje się wartości średnie w grupie. W grupach badanych podaje się różnice w porównaniu z kontrolą wyrażone w procentach. Obliczenie istotności statystycznej wykonuje się na podstawie rzeczywistych wyników (a nie na podstawie różnic wyrażonych w procentach).

2.6.7.7[1] **Toksyczność po podaniu wielokrotnym**			**Nr badania (cd.)**	
Dawka dobowa (mg/kg)	O(kontrola)			
Liczba zwierząt	M F	M F	M F	M F
Hematologia				
Badania biochemiczne surowicy				
Badanie moczu				
Masa narządów (%)[a]				
Patologia stwierdzona makroskopowo				
Histopatologia				

Badania dodatkowe				
Ocena po zakończeniu podawania[8]				
Liczba zwierząt poddanych badaniu[9]				

- brak istotnych spostrzeżeń.

[7] * - p<0.05 ** - p<0.01

[a] Podaje się różnice bezwzględnej oraz względnej masy narządów w porównaniu z kontrolą, z zaznaczeniem kierunku zmian. Wartość liczbowa oznacza różnicę bezwzględnej masy narządów wyrażoną w procentach.

Uwagi do tabeli 2.6.7.7

[1] Tabele należy numerować kolejno: 2.6.7.7 A, 2.6. 7.7 B, 2.6.7.7 C itd.

[2] Wyniki każdego badania toksyczności po podaniu wielokrotnym określonego przez wytyczną ICH M3 podaje się w jednej tabeli. Dotyczy to również innych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, również zaliczonych do podstawowych badań toksyczności.

[3] Nazwa międzynarodowa (INN).

[4] AUC w stanie równowagi, Cmax, Css lub inne uzupełniające dane toksykokinetyczne. W stopce podaje się numer badania, jeżeli dane toksykokinetyczne wyznaczono w oddzielnym badaniu.

[5] Umieszcza się jedynie istotne spostrzeżenia. Przedstawia się dane z końca okresu dawkowania; jeżeli we wcześniejszych okresach dokonano istotnych spostrzeżeń, należy je włączyć dodatkowo do tabeli. Jeżeli niezbędne, w stopce podaje się dodatkowe informacje o badaniach lub ich wynikach.

[6] Lub inna skala, jeżeli właściwe.

[7] Podaje się zastosowane metody analizy statystycznej.

[8] Należy wyszczególnić wszystkie parametry zależne od podanego związku, występujące po zakończeniu okresu dawkowania. Należy pominąć tę część tabeli, jeżeli nie wykonano oceny toksyczności po zakończeniu dawkowania.

[9] Należy osobno podać informację o zwierzętach, u których wcześniej wykonano sekcję, jeżeli dotyczy.

2.6.7.8[1] **Genotoksyczność: in vitro**	**Tytuł sprawozdania:**	**Związek badany**[2]**:**

Test indukcji:	**Liczba niezależnych badań:**	**Nr badania:**
Szczep:	**Liczba powtórzonych oznaczeń:**	**Umiejscowienie w CTD:** tom część
Układ metabolizujący:	**Liczba badanych komórek/ kolonii:**	
Vehiculum: dla związku badanego:	**dla kontroli pozytywnej:**	**Zgodność z GLP:**
Warunki badania:		**Data badania:**
Działanie cytotoksyczne:		
Działanie genotoksyczne:		

Aktywacja metaboliczna	Związek badany	Stężenie lub dawka [3]	_____ _____ _____ _____ _____
Bez aktywacji		[4]	
Z aktywacją			

[1] Tabele należy numerować kolejno: 2.6.7.8 A, 2.6.7.8 B itd. Wyniki powtórzonych badań przedstawia się na kolejnych stronach.

[2] Nazwa międzynarodowa (INN).

(3) Podaje się jednostki.

(4) Jeżeli występuje precypitacja, podaje się w stopce.

(5) Podaje się metody analizy statystycznej.

(5)* * - p<0,05 ** - p<0,01

2.6.7.9(1) Genotoksyczność: in vivo	**Tytuł sprawozdania:**	**Związek badany(2):**
Test indukcji:	**Schemat podawania:**	**Nr badania:**
Gatunek/szczep:	**Czas pobierania prób:**	**Umiejscowienie w CTD:** tom część
Wiek:	**Sposób podawania:**	
Komórki badane:	**Vehiculum/postać:**	**Zgodność z GLP:**
Liczba badanych komórek/zwierzę:		**Data podawania:**
Cechy szczególne badania:		
Działania toksyczne/cytotoksyczne:		
Działania genotoksyczne:		
Potwierdzenie narażenia:		

Związek badany	Dawka (mg/kg)	Liczba zwierząt _____ _____ _____ _____

(1) Tabele należy numerować kolejno: 2.6.7.9 A, 2.6.7.9 B itd.

(2) Nazwa międzynarodowa (INN).

(3) Podaje się metody analizy statystycznej.

(3) * - p<0,05 ** - p<0,01

2.6.7.10(1) Rakotwórczość	**Tytuł sprawozdania:**	**Związek badany(2):**
Gatunek/Szczep:	**Okres podawania:**	**Nr badania**
Wiek na początku badania:	**Sposób podawania:**	**Umiejscowienie w CTD:** tom część
Data podania pierwszej dawki:	**Vehiculum/Postać:**	
	Grupy kontrolne:	**Zgodność z GLP:**
Uzasadnienie wyboru największej dawki:(3)		
Cechy szczególne badania:		

Dawka dobowa (mg/kg)	**0 (kontrola)**			
Płeć	**M F**	**M F**	**M F**	**M F**
Toksykokinetyka: AUC ()(4)				
Liczba zwierząt				
Na początku badania				
Padłe/uśmiercone ze względów etycznych				
Uśmiercone na końcu badania				
Przeżycie (%)	(5)			

Masa ciała (%)a				
Spożycie paszy (%)[a]				

[(6)*] - p<0,05 **- p<0,01

[a] Po 6 miesiącach. W grupach kontrolnych podaje się wartości średnie w grupie. W grupach badanych podaje się różnice w porównaniu z kontrolą wyrażone w procentach. Obliczenie istotności statystycznej należy wykonać na podstawie rzeczywistych wyników (a nie na podstawie różnic wyrażonych w procentach).

2.6.7.10[(1)] Rakotwórczość Nr badania (cd.)

Dawka dobowa (mg/kg)	0 (kontrola) 0 (kontrola)							
Liczba zwierząt	**M:**	**F:**	**M:**	**F:**	**M:**	**F:**	**M:**	**F:**
Liczba zwierząt ze zmianami nowotworowymi:[(7)]								
Istotne spostrzeżenia:								
Patologia stwierdzona makroskopowo								
Histopatologia - zmiany nienowotworowe								
Zmiany								

- brak istotnych spostrzeżeń.

* - p<0,05 ** - p<0,01

Uwagi do tabeli 2.6.7.10:

[(1)] Tabele należy numerować kolejno: 2.6.7.10 A, 2.6.7.10 B itd. Jedna tabela dotyczy każdego badania rakotwórczości.

[(2)] Nazwa międzynarodowa (INN).

[(3)] Z wytycznej ICH: ICH Guideline Dose selection for carcinogenicity studies of pharmaceuticals (ICH SIC), zwanej dalej "ICH SIC".

[(4)] Dane toksykokinetyczne w stanie równowagi, AUC, Cmax, Css lub inne uzasadniające badanie. Jeżeli dane wyznaczono w oddzielnym badaniu, podaje się w stopce nr badania.

[(5)] Należy wymienić w tabeli dodatkowe parametry, jeżeli wskazują na zmiany zależne od produktu leczniczego. Jeżeli niezbędne, w stopce podaje się dodatkowe informacje o badaniach lub ich wynikach.

[(6)] Podaje się zastosowane metody analizy statystycznej.

[(7)] Najpierw należy wymienić zmiany zależne od produktu leczniczego. Następnie, wymieniając inne zmiany, należy zachować kolejność alfabetyczną narządów lub tkanek.

2.6.7.11 Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa				**Badania wstępne:[(1)]**		**Związek badany[(2)]:**
Gatunek/ szczep	**Sposób podawania Vehiculum/ postać**	**Okres podawania**	**Dawki mg/kg**	**Liczba zwierząt/grupa**	**Istotne spostrzeżenia**	**Nr badania**

[(1)] Wszystkie badania toksycznego wpływu na reprodukcję (łącznie z badaniami ustalania zakresu dawkowania), inne niż określone przez wytyczną ICH M3, należy wyszczególnić w kolejności wskazanej w CTD. Natomiast wyniki podsumowuje się w odpowiednich tabelach szczegółowych.

[(2)] Nazwa międzynarodowa (INN).

2.6.7.12[(1)] Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa - płodność i wczesny rozwój zarodkowy do implantacji[(3)]	**Tytuł sprawozdania:**	**Związek badany[(2)]:**
Model według ICH 4.1.1:	**Okres podawania: M:**	**Nr badania**
Gatunek/szczep:	**Dzień kojarzenia:[(8)] F:**	**Umiejscowienie w CTD:**

		tom część
Wiek na początku badania:	**Dzień cesarskiego cięcia:**	
Data podania pierwszej dawki:	**Sposób podawania:**	**Zgodność z GLP:**
Szczególne cechy badania:	**Vehiculum/Postać:**	
Najwyższa dawka, po której nie obserwowano działań szkodliwych:		
F_0 samce:		
F_0 samice:		
F_1 mioty:		
Dawka dobowa (mg/kg)	**0 (kontrola)**	
Samce Toksykokinetyka: AUC ()[4]:		
Liczba zwierząt: Liczba padnięć/uśmierconych ze względów etycznych: Obserwacje kliniczne; Wyniki sekcji: Masa ciała (%)[a]: Spożycie paszy (%)[a]: Średnia liczba dni przed kojarzeniem: Liczba samców kojarzonych: Liczba płodnych samców: [5]		

[6] - brak istotnych spostrzeżeń. + łagodne ++ średnie +++ znaczne

[7]* - p < 0,05 ** - p < 0,01

[a] Po 4 tygodniach podawania. W grupach kontrolnych podaje się wartości średnie w grupie. W grupach badanych podaje się różnice w porównaniu z kontrolą wyrażone w procentach. Obliczenie istotności statystycznej należy wykonać na podstawie rzeczywistych wyników (a nie na podstawie różnic wyrażonych w procentach).

2.6.7.12[1]	**Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa**	**Nr badania (cd.)**
Dawka dobowa (mg/kg)	**0 (kontrola)**	
Samice Toksykokinetyka: AUC ()[4] Liczba zwierząt:		
Liczba padnięć/uśmierconych ze względów etycznych:		
Obserwacje kliniczne:		
Wyniki sekcji:		
Masa ciała przed kojarzeniem (%)[a]:		
Masa ciała ciężarnych (%)[a]:		
Spożycie paszy przed kojarzeniem (%)[a]		
Spożycie paszy przez ciężarne (%)[a]:		
Średnia liczba cykli rujowych/14 dni:		
Średnia liczba dni przed kojarzeniem:		
Liczba samic z nasieniem w pochwie:		
Liczba ciężarnych samic:		

Liczba poronień łącznie z ilością całkowitych resorpcji miotów:
Średnia liczba ciałek żółtych:
Średnia liczba implantacji:
Średni% strat przedimplantacyjnych:
Średnia liczba żywych zarodków:
Średnia liczba resorpcji:
Liczba martwych zarodków:
Średni % strat poimplantacyjnych:

(6) - brak istotnych spostrzeżeń. + łagodne ++ średnie +++ znaczne

(7)* - p < 0,05 ** - p < 0,01

[a] Na końcu okresu przed kojarzeniem lub ciąży. W grupach kontrolnych podaje się wartości średnie w grupie. W grupach badanych podaje się różnice w porównaniu z kontrolą wyrażone w procentach. Obliczenie istotności statystycznej należy wykonać na podstawie rzeczywistych wyników (a nie na podstawie różnic wyrażonych w procentach).

2.6.7.13(1)	**Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa - wpływ na rozwój zarodka i płodu**(3)	**Tytuł sprawozdania:**	**Związek badany**(2)**:**
Model według ICH 4.1.3:		**Okres podawania:**	**Nr badania**
		Dzień kojarzenia(8)**:**	
Gatunek/szczep:		**Dzień cesarskiego cięcia:**	**Umiejscowienie w CTD:** tom część
Wiek na początku badania:		**Sposób podawania:**	
Data podania pierwszej dawki:		**Vehiculum/postać:**	**Zgodność z GLP:**
Szczególne cechy badania:			
Najwyższa dawka, po której nie obserwowano działań szkodliwych:			
F_0 samice:			
F_1 mioty:			

Dawka dobowa (mg/kg)		**0 (kontrola)**
Samice/Matki:	Toksykokinetyka: AUC ()(4) Liczba ciężarnych samic	
	Liczba padnięć/uśmierconych ze względów etycznych	(5)
	Liczba poronień łącznie z liczbą całkowitych resorpcji miotów	
	Obserwacje kliniczne: Wyniki sekcji Masa ciała (%)[a] Spożycie paszy (%)[a] Średnia liczba ciałek żółtych Średnia liczba implantacji Średni % strat przedimplantacyjnych	

(6) - brak istotnych spostrzeżeń. + łagodne ++ średnie +++ znaczne G - dzień ciąży

(7)* *- p < 0,05 **- p < 0,01

[a] Po zakończeniu okresu podawania. W grupach kontrolnych podaje się wartości średnie w grupie. W grupach badanych podaje się różnice w porównaniu z kontrolą wyrażone w procentach. Obliczenie istotności statystycznej należy wykonać na podstawie rzeczywistych wyników (a nie na podstawie różnic wyrażonych w procentach).

2.6.7.13(1) Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa		**Nr badania (cd.)**
Dawka dobowa (mg/kg)		**0 (kontrola)**
Mioty:	Liczba badanych miotów	
	Liczba żywych płodów	
	Średnia liczba resorpcji	
	Liczba miotów z martwymi płodami	
	Średni % strat poimplantacyjnych	
	Średnia masa ciała płodu (g)	
	Stosunek płci płodów	
	Wady rozwojowe płodu:	
	patologia stwierdzona makroskopowo	
	wady rozwojowe narządów wewnętrznych	
	wady rozwojowe kośćca	
	Całkowita liczba płodów (miotów) z wadami rozwojowymi	

- brak istotnych spostrzeżeń.

*- p < 0,05 **- p < 0,01

2.6.7.14(1)	**Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa - wpływ na rozwój przed- i pourodzeniowy oraz stan funkcjonalny organizmu matki(3)**	**Tytuł sprawozdania:**	**Związek badany(2):**
Model według ICH 4.1.2:		**Okres podawania:**	**Nr badania**
		Dzień kojarzenia: (8)	
Gatunek/szczep:		**Sposób podawania:**	**Umiejscowienie w CTD:** tom część
Wiek na początku badania:		**Vehiculum/postać:**	
Data podania pierwszej dawki:		**Mioty zbiorcze/indywidualne:**	**Zgodność z GLP:**
Szczególne cechy badania:			
Najwyższa dawka, po której nie obserwowano działań szkodliwych:			

F_0 samice:		
F_1 samce:		
F_1 samice:		

Dawka dobowa (mg/kg)		**0 (kontrola)**
F_0 samice:	Toksykokinetyka: AUC () [4]	
	Liczba ciężarnych samic	
	Liczba padnięć/uśmierconych ze względów etycznych	
	Liczba poronień łącznie z liczbą całkowitych resorpcji miotów	
	Obserwacje kliniczne: Wyniki sekcji: Masa ciała w ciąży (%)[a]: Masa ciała w okresie laktacji (%)[a]: Spożycie paszy w ciąży (%)[a]: Spożycie paszy w okresie laktacji (%)[a]: Średni okres trwania ciąży (dni): Nieprawidłowy poród:	(5)

[6] - brak istotnych spostrzeżeń. + łagodne ++ średnie +++ znaczne G = dzień ciąży
L = dzień laktacji
[7]* *- p < 0,05 ** - p < 0,01
[a] Na końcu okresu ciąży lub laktacji. W grupach kontrolnych podaje się wartości średnie w grupie. W grupach badanych podaje się różnice w porównaniu z kontrolą wyrażone w procentach. Obliczenie istotności statystycznej należy wykonać na podstawie rzeczywistych wyników (a nie na podstawie różnic wyrażonych w procentach).

2.6.7.14[1]	**Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa**		**Nr badania (cd.)**
Dawka dobowa (mg/kg)			**0 (kontrola)**
F_1 mioty: (przed odsądzeniem)	Liczba badanych miotów: Średnia liczba implantacji: Średnia liczba noworodków/miot: Średnia liczba żywych noworodków/miot: Liczba miotów z martwymi noworodkami: Przeżycie pourodzeniowe do 4. dnia: Przeżycie pourodzeniowe do odsądzenia: Całkowita liczba strat miotów: Zmiana masy ciała noworodków[a] (g): Stosunek płci noworodków: Obserwacje kliniczne u noworodków:		

	Wyniki sekcji noworodków:	
F_1 samce: (po odsądzeniu)	Liczba badanych samców/miot: Liczba padnięć/uśmierconych ze względów etycznych: Obserwacje kliniczne: Wyniki sekcji: Zmiana masy ciała[b] (g): Spożycie paszy (%)[c] Odwiedzenie napletka: Funkcje czuciowe: Aktywność ruchowa: Uczenie się i zapamiętywanie: Średnia liczba dni przed kojarzeniem: Liczba samców kojarzonych: Liczba samców płodnych:	

(6) - brak dodatkowych obserwacji. + łagodne ++ średnie +++ znaczne

(7)* - $p < 0,05$ **- $p < 0,01$

[a] Od urodzenia do odsądzenia.

[b] Od odsądzenia do czasu kojarzenia.

[c] Po odsądzeniu. W grupach kontrolnych podaje się wartości średnie w grupie. W grupach badanych podaje się różnice w porównaniu z kontrolą wyrażone w procentach. Obliczenie istotności statystycznej należy wykonać na podstawie rzeczywistych wyników (a nie na podstawie różnic wyrażonych w procentach).

2.6.7.14(1)	**Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa**		**Nr badania (cd.)**
Dawka dobowa (mg/kg)			**0 (kontrola)**
F_1 samice:	Liczba badanych samic:		
(po odsądzeniu)	Liczba padnięć/uśmierconych ze względów etycznych:		
	Obserwacje kliniczne:		
	Wyniki sekcji: Zmiana masy ciała przed kojarzeniem[a] (g): Zmiana masy ciała w ciąży (g): Spożycie paszy przed kojarzeniem (%)[b]:		
	Spożycie paszy w ciąży (%)[a]: Średni wiek drożności pochwy (dni): Funkcje czuciowe: Aktywność ruchowa: Uczenie się i zapamiętywanie:		

	Średnia liczba dni przed kojarzeniem: Liczba samic z nasieniem w pochwie: Średnia liczba ciężarnych samic: Średnia liczba ciałek żółtych: Średnia liczba implantacji: Średni % strat przedimplantacyjnych:	
F_2 mioty:	Średnia liczba żywych zarodków/miot: Średnia liczba resorpcji: Liczba miotów z martwymi zarodkami: Liczba martwych zarodków: Średni % strat poimplantacyjnych: Masa ciała płodów (g): Stosunek płci płodów: Wady rozwojowe płodu:	

(6) - brak istotnych spostrzeżeń. + łagodne ++ średnie +++ znaczne

(7)* *- $p < 0,05$ **- $p < 0,01$

[a] Od odsądzenia do czasu kojarzenia.

[b] Na końcu okresu przed kojarzeniem lub ciąży. W grupach kontrolnych podaje się wartości średnie w grupie. W grupach badanych podaje się różnice w porównaniu z kontrolą wyrażone w procentach. Obliczenie istotności statystycznej należy wykonać na podstawie rzeczywistych wyników (a nie na podstawie różnic wyrażonych w procentach).

2.6.7.14(1)	**Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa**		**Nr badania (cd.)**
Dawka dobowa (mg/kg)			**0 (kontrola)**
F_1 samice: (po odsadzeniu)	Liczba badanych samic: Liczba padnięć/uśmierconych ze względów etycznych: Obserwacje kliniczne: Wyniki sekcji: Zmiana masy ciała przed kojarzeniem[a] (g): Zmiana masy ciała w ciąży (g):		Uwaga: Alternatywny schemat dla naturalnego porodu
	Spożycie paszy przed kojarzeniem (%)[b]: Spożycie paszy w ciąży (%)[a,b]:		
	Średni wiek drożności pochwy (dni): Funkcje czuciowe: Aktywność ruchowa: Uczenie się i zapamiętywanie: Średnia liczba dni przed kojarzeniem: Liczba samic z nasieniem w pochwie: Liczba ciężarnych samic: Średni okres trwania ciąży: Nieprawidłowy poród:		
F_2 mioty:	Liczba badanych miotów: Średnia liczba implantacji:		

	Średnia liczba noworodków/miot: Średnia liczba żywych noworodków/miot: Średnia liczba miotów martwych noworodków/miot: Przeżycie pourodzeniowe do 4. dnia: Przeżycie pourodzeniowe do odsadzenia: Zmiana masy ciała noworodków[a] (g): Stosunek płci noworodków: Obserwacje kliniczne noworodków: Wyniki sekcji noworodków:	

(6) - brak istotnych spostrzeżeń. + łagodne ++ średnie +++ znaczne

(7)* - p < 0,05 **- p < 0,01

[a] Od urodzenia do czasu kojarzenia.

[b] Na końcu okresu przed kojarzeniem lub ciąży. W grupach kontrolnych podaje się wartości średnie w grupie. W grupach badanych podaje się różnice w porównaniu z kontrolą wyrażone w procentach. Obliczenie istotności statystycznej należy wykonać na podstawie rzeczywistych wyników (a nie na podstawie różnic wyrażonych w procentach).

Uwagi do tabeli 2.6.7.12. 2.6.7.13 i 2.6.7.14:

(1) Tabele należy numerować kolejno: 2.6.7.12 A, 2.6.7.12 B, 2.6.7.13 A, 2.6.7.13 B itd., jeśli istnieje wiele badań tego typu.

(2) Nazwa międzynarodowa (INN).

(3) Tabele należy odpowiednio zmodyfikować w przypadku zmodyfikowanego modelu.

(4) Dane toksykokinetyczne w stanie równowagi, AUC, Cmax, lub inne uzasadniające badanie. Jeśli dane wyznaczono w oddzielnym badaniu, podaje się w stopce nr badania.

(5) Przykładowy sposób prezentowania wyników podano w tych tabelach. Wyniki powinny być przedstawione odpowiednio do danego badania, a w ich prezentacji uwzględnia się analizę statystyczną i schemat badania. Należy wymienić w tabeli dodatkowe parametry, jeśli wskazują na zmiany zależne od produktu leczniczego. Jeśli niezbędne, w stopce podaje się dodatkowe informacje o badaniach lub ich wynikach.

(6) Inna skala, jeśli właściwe.

(7) Podaje się zastosowane metody analizy statystycznej.

(8) Podaje się dzień kojarzenia (np. Dzień 0 lub Dzień 1).

2.6.7.16 Tolerancja miejscowa(1)				**Związek badany(2):**	
Gatunek/szczep	**Sposób podawania**	**Dawki (mg/kg)**	**Płeć oraz liczba/grupa**	**Istotne spostrzeżenia**	**Nr badania**

(1) Uwzględnia się wszystkie wykonane badania tolerancji miejscowej.

(2) Nazwa międzynarodowa (INN).

2.6.7.17. Inne badania toksyczności(1)					**Związek badany(2):**	
Gatunek/szczep	**Sposób podawania**	**Okres podawania**	**Dawki (mg/kg)**	**Płeć oraz liczba/grupę**	**Istotne spostrzeżenia**	**Nr badania**

(1) Uwzględnia się wszystkie dodatkowe badania toksyczności.

(2) Nazwa międzynarodowa (INN).

Załącznik C

Tabelaryczne streszczenie danych nieklinicznych - przykłady

Przykład

2.6.3.1. Farmakologia		**Przegląd**	**Związek badany:** Kuritol sodowy		
Rodzaj badania	**Badany układ**	**Sposób podawania**	**Wykonawca badania**	**Nr badania**	**Umiejscowienie w CTD**

					tom	część
Farmakodynamika związana ze wskazaniami						
Działanie przeciwwirusowe przeciwko VZV	Embrionalne fibroblasty płuca ludzkiego	In vitro	Sponsor Inc.	95401	1	
Działanie przeciwwirusowe przeciwko VZV	Izolowane tkanki człowieka	In vitro	Sponsor Inc.	95402	1	
Działanie przeciwwirusowe przeciwko HSV	Embrionalne fibroblasty płuca ludzkiego	In vitro	Sponsor Inc.	95406	1	
Działanie przeciwwirusowe przeciwko CMV	Embrionalne fibroblasty płuca ludzkiego	In vitro	Sponsor Inc.	95408	1	
Działanie przeciwwirusowe przeciwko VZV	Myszy ICR (Imprinting Control Region)	Sondą	Sponsor Inc.	95411	1	
Działanie przeciwwirusowe przeciwko SVV	Afrykańskie zielone małpy	Intubacja nosowo - żołądkowa	Sponsor Inc.	95420	1	
Farmakodynamika niezwiązana ze wskazaniami						
Działanie przeciwbakteryjne	Bakterie Gram dodatnie i Gram ujemne; drożdże	In vitro	Sponsor Inc.	95602	1	
Farmakologia bezpieczeństwa						
Działanie na ośrodkowy układ nerwowy[a]	Myszy, szczury, króliki i koty	Sondą	Sponsor Inc.	95703	2	
Działanie na układ sercowo-naczyniowy	Psy	Sondą, dożylnie	Sponsor Inc.	95706	2	
Farmakodynamiczne interakcje produktu leczniczego						
Interakcje AZT z aktywnością przeciw HIV	Limfocyty T człowieka	In vitro	Sponsor Inc.	95425	2	

[a] Sprawozdanie zawiera deklarację zgodności z GLP.

Przykład

2.6.3.4. Farmakologia bezpieczeństwa						**Związek badany:** Kuritol sodowy	
Narząd układy badane	**Gatunek/ szczep**	**Sposób podawania**	**Dawki[a] mg/kg**	**Płeć i liczba / grupa**	**Istotne spostrzeżenia**	**Zgodność z GLP**	**Numer badania**
OUN	Mysz CD-1	Sondą	0, 10, 50, 250	10 M	Niewielkie przedłużenie znieczulenia pod wpływem heksobarbitalu (≥ 10 mg/kg). Brak działania przeciwbólowego,	Tak	92201

					przeciwdrgawkowego, nie wywołuje katalepsji. Nie wywiera wpływu na koordynację, przewodzenie w nerwach oraz na ruchliwość spontaniczną		
Nerki, układ pokarmowy, OUN i hemostaza	Mysz CD-1	Sondą	0, 10, 50, 250	6 M	Niewielki wzrost wydalania z moczem sodu i potasu ≥ (50 mg/kg). Nie wpływa na czas pasażu żołądkowo-jelitowego (posiłek z węglem drzewnym), średnicę źrenic, czas krzepnięcia krwi lub objętość moczu	Nie	92205
Układ sercowo-naczyniowy	Psy mieszańce	Dożylnie	0, 3, 10, 30	3 M	Zależne od dawki przejściowe obniżenie ciśnienia krwi i podwyższenie tętna oraz szybkości oddechu (wszystkie dawki). Niewielkie zmiany w EKG po dawce 30 mg/kg. Nie wykazuje wpływu na pojemność minutową serca, pojemność wyrzutową serca oraz całkowity opór obwodowy	Tak	92210

[a] Dawka po podaniu jednorazowym, o ile nie podano inaczej.

Przykład

2.6.5.1.	**Farmakokinetyka**	**Przegląd**	**Związek badany:** Kuritol sodowy			
Rodzaj badania	**Badany układ**	**Sposób podawania**	**Wykonawca badania**	**Numer badania**	**Umiejscowienie w CTD**	
					tom	**część**
Wchłanianie						
Wchłanianie i wydalanie	Szczury	Sondą, dożylnie	Sponsor Inc.	93302	1	
Wchłanianie i wydalanie	Psy	Sondą, dożylnie	Sponsor Inc.	93304	1	
Wchłanianie i wydalanie	Małpy	Sondą, dożylnie	Sponsor Inc.	93306	1	
Dystrybucja						
Dystrybucja po podaniu jednorazowym	Szczury	Sondą	Sponsor Inc.	93307	1	
Dystrybucja po podaniu wielokrotnym	Szczury	Sondą	Sponsor Inc.	93308	1	
Wiązanie z białkami osocza	Myszy, szczury, psy	In vitro	Sponsor Inc.	93311	1	

Wiązanie z białkami osocza	Małpy, ludzie szczury, psy	Tabletki/sondą/ kapsułki	Sponsor Inc.	93312	1	
Metabolizm						
Metabolity we krwi, moczu i w kale	Szczury	Sondą	Sponsor Inc.	93402	1	
Metabolity we krwi, moczu i w kale	Psy	Sondą	Sponsor Inc.	93407	1	
Wydalanie						
Wchłanianie i wydalanie	Szczury	Sondą, dożylnie	Sponsor Inc.	93302	1	
Wchłanianie i wydalanie	Psy	Sondą, dożylnie	Sponsor Inc.	93304	1	
Wchłanianie i wydalanie	Małpy	Sondą, dożylnie	Sponsor Inc.	93306	1	
Farmakokinetyczne interakcje produktu leczniczego						
Interakcje z AZT[a]	Szczury	Sondą	Sponsor Inc.	94051	1	

[a] Sprawozdanie zawiera deklarację zgodności z GLP.

Przykład

2.6.5.3. Farmakokinetyka: Wchłanianie po podaniu jednorazowym					**Związek badany:** Kuritol sodowy
					Umiejscowienie w CTD: tom 1 część
					Nr badania: 95104
Gatunek	**Mysz**	**Szczur**	**Pies**	**Małpa**	**Człowiek**
Płeć (M/F)/liczba zwierząt	4M	3M	4F	2M	6M
Warunki podania (na czczo/po karmieniu)	Po karmieniu	Na czczo	Na czczo	Po karmieniu	Na czczo
Vehiculum/postać	Zawiesina w 10% gumie arabskiej	Zawiesina w 10% gumie arabskiej	Kapsułka	Zawiesina w 10% gumie arabskiej	Tabletka
Sposób podawania	Sondą	Sondą	Kapsułka	Sondą	Doustnie
Dawka (mg/kg)	15	8	5	5	4 mg
Materiał badany (np. pełna krew, osocze, surowica)	Osocze	Osocze	Osocze	Osocze	Osocze
Związek oznaczany	TRAa	MM-180801	MM-180801	MM-180801	MM-180801
Metoda oznaczenia	LSC	HPLC	HPLC	HPLC	HPLC
Parametry FK:					
T max (h)	4,0	1,0	3,3	1,0	6,8
C max (ng/ml lub ng-eq/ml)	2,260	609	172	72	8,2
AUC (ng lub ng-eq x h/ml)	15,201	2,579	1,923	582	135
(przedział czasowy zastosowany do obliczenia - h)	(0-72)	(0-24)	(0,5-48)	(0-12)	(0-24)
T 1/2 (h)	10,6	3,3	9,2	3,2	30,9
(przedział czasowy zastosowany do obliczenia - h)	(7-48)	(1-24)	(24-96)	(1-2)	(24-120)
Informacje dodatkowe:					

Pojedyncza doustna dawka u myszy, szczurów, psów i małp była dobrze wchłaniana.
W badaniu oznaczano stężenie związku w żyle wrotnej oraz w żyle głównej dolnej; 30 min. po podaniu dawki szczurom stężenie związku było około 15 razy większe w krążeniu wrotnym w porównaniu do krążenia ogólnego. Wynik ten wskazuje na znaczny metabolizm lub wydzielanie związku z żółcią u szczura.
[a] Całkowita radioaktywność, ^{14}C

Przykład

	Format A	
2.6.5.5. Farmakokinetyka: Dystrybucja w narządach		**Związek badany:** Kuritol sodowy
		Umiejscowienie w CTD: tom 21 część
		Nr badania: 95207
Gatunek: Szczur		
Płeć (M/F)/liczba zwierząt: 3M/każdy przedział czasowy		
Warunki podania (na czczo/po karmieniu): na czczo		
Vehiculum/postać: woda/roztwór		
Sposób podawania: sondą		
Dawka (mg/kg): 10		
Izotop promieniotwórczy: ^{14}C		
Aktywność właściwa: 2 x 10^5 Bq/mg		
Czas pobrania prób: 0,25; 0,5; 2; 6; 24; 96 i 192 h		

	Stężenie (µg/ml)					
Tkanki/narządy	**0,25**	**0,5**	**2**	**6**	**24**	**$t_{1/2}$**
Krew	9,2	3,7	1,8	0,9	0,1	
Osocze	16,5	7,1	3,2	1,6	0,2	
Mózg	0,3	0,3	0,2	0,1	nw	
Płuca	9,6	14,1	7,3	2,9	0,1	
Wątroba	73,0	54,5	19,9	12,4	3,2	
Nerki	9,6	13,2	4,9	3,8	0,6	
Jądra	0,3	0,5	0,6	0,5	0,1	
Mięśnie	1,0	1,2	0,8	0,3	nw	

Informacje dodatkowe:
Serce, grasica, nadnercza, śledziona, żołądek, jelita, ... badano, lecz nie wykryto w nich badanego związku, nw = nie wykryto

Przykład

	Format B (alternatywny)
2.6.5.5. Farmakokinetyka: Dystrybucja w narządach	**Związek badany:** Kuritol sodowy
	Umiejscowienie w CTD: tom 21 część
	Nr badania: 95207
Gatunek: Szczur	

Płeć (M/F)/ liczba zwierząt: 3M/ każdy przedział czasowy	
Warunki podania (na czczo/po karmieniu): po karmieniu	
Vehiculum/postać: sól fizjologiczna /roztwór	
Sposób podawania: dożylnie	
Dawka (mg/kg): 1	
Izotop promieniotwórczy: związek nieznakowany	
Aktywność właściwa: -	
Związek oznaczany/metoda oznaczenia: związek niezmieniony (µg/ml)/HPLC	
Czas pobrania prób: 10 min, 1; 4; 8; 24; 48; 96 i 168h	

	C_{1h}		**Ostatni przedział czasowy**				
Tkanki/narządy	**stęż.**	**T/O[1)]**	**Stęż.**	**T/O[1)]**	**czas**	**AUC**	**T1/2**
Serce	1,4	0,08	0,44	22	48	57,3	37,3
Wątroba	4,5	6	1,85	92,5	48	290	51,7
Nerki	2,8	0,20	1,07	53,5	48	126	36,3
Śledziona	6,5	8,6	3,5	175	48	410	46,9
Informacje dodatkowe:							

[Tkanka]/[Osocze][1)]

Przykład

2.6.5.6.	**Farmakokinetyka: Wiązanie z białkami osocza**	**Związek badany:** Kuritol sodowy
Układ badania: in vitro		
Rodzaj białka, warunki badania i metoda: Osocze, ultrasączenie		

Gatunek	**Stężenie badane**	**% wiązania**	**Nr badania**	**Umiejscowienie w CTD**	
				tom	**część**
Szczur	1-100 µM	82,1-85,4	95301	21	
Pies	1-100 µM	83,5-88,2	95301	21	
Człowiek	1-100 µM	75,2-79,4	96-103-03	45	
Informacje dodatkowe:					

Przykład

2.6.5.7. Farmakokinetyka: Badanie u samic ciężarnych i karmiących		**Związek badany:** Kuritol sodowy	
		Umiejscowienie w CTD: tom 22 część	
Przechodzenie przez łożysko **Gatunek:** Szczur		**Nr badania:** 95702	
Dzień ciąży/liczba zwierząt: 14 i 19 dzień ciąży / 3 szczury w każdym przedziale czasowym **Vehiculum/postać:** woda/roztwór			

Sposób podawania: sondą **Dawka (mg/kg): 5** **Związek oznaczany:** całkowita radioaktywność, ^{14}C **Metoda oznaczenia:** LSC				
Czas (h)	**14 dni/30 min**	**14 dni/24 h**	**19 dni/30 min**	**19 dni/24 h**
Stężenie/ilość (% dawki)				
Osocze matki	12,4	0,32	13,9	0,32
Łożysko	3,8	0,14	3,3	0,32
Płyn owodniowy	0,07	0,04	0,04	0,13
Cały płód	0,54	0,03	0,39	0,10
Informacje dodatkowe: Badano również krew matki, wątrobę, nerki, jajniki, macicę, lecz nie wykryto w nich związku badanego.				

			Umiejscowienie w CTD: Tom 22, Część **Nr badania** 95703			
Przechodzenie do mleka **Gatunek:** Szczur **Dzień laktacji/liczba zwierząt:** 7 dzień/3 **Warunki podania (na czczo/po karmieniu):** po karmieniu **Vehiculum/postać:** woda/roztwór						
Sposób podawania: sondą **Dawka (mg/kg):** 5 **Związek oznaczany:** całkowita radioaktywność, 14C **Metoda oznaczania:** LSC **Czas** (h)	**1**	**2**	**4**	**6**	**8**	**24**
Stężenie:						
Mleko	0,6	0,8	1,0	1,1	1,3	0,4
Osocze	1,5	1,4	1,2	0,8	0,6	0,1
Mleko/osocze						
Noworodki	0,40	0,57	0,83	1,4	2,2	4,0
Informacje dodatkowe:						

Przykład

2.6.5.9.	**Farmakokinetyka: Metabolizm in vivo**	**Związek badany:** Kuritol sodowy	
Płeć (M/F)/liczba zwierząt:	**Szczury:** 4 M	**Psy:** 3 F	**Ludzie:** 8 M
Warunki podania (na czczo/po karmieniu): po karmieniu			
Vehiculum/postać:	**Szczury:** woda/roztwór	**Psy:** kapsułki	**Ludzie:** tabletki 75 mg
Sposób podawania:	**Szczury:** sondą*	**Psy:** kapsułki doustne*	**Ludzie:** tabletki doustne
Dawka (mg/kg):	**Szczury:** 5 mg/kg	**Psy:** 5 mg/kg	**Ludzie:** 75 mg
Izotop promieniotwórczy: ^{14}C **Aktywność właściwa:** 2 x 10^5 Bq/mg			

			% związku w próbie					Umiejscowienie w CTD	
Gatunek	**Próba**	**Czas pobrania próby lub okres czasu**	**% dawki w próbie**	**Związek macierzysty**	**M1**	**M2**	**Nr badania**	**tom**	**część**
Szczury	Osocze	0,5 h	-	87,2	6,1	3,4	95076	26	
	Mocz	0-24 h	2,1	0,6	n.w.	0,2			
	Żółć	0-4 h	28,0	15,5	7,2	5,1			
	Kał	-	-	-	-	-			
Psy	Osocze	0,5 h	-	92,8	n.w.	7,2	95082	26	
	Mocz	0-24 h	6,6	6,4	n.w.	n.w.			
	Żółć	0-4 h	32,0	28,5	2.8.	n.w.			
	Kał	-	-	-	-	-			
Ludzie	Osocze	1 h	-	87,5	Ślad	12,5	CD-102	42	
	Mocz	0-24 h	5,5	2,4	2,9	n.w.			
	Żółć	-	-	-	-	-			
	Kał	-	-	-	-	-			

Informacje dodatkowe:
* Podanie dodwunastnicze w celu pobrania żółci
n.w. - Nie wykryto

Przykład

2.6.5.13. Farmakokinetyka: Wydalanie			**Związek badany:** Kuritol sodowy	
Gatunek:	Szczur	Szczur	Pies	Pies
Płeć (M/F)/ liczba zwierząt:	4 M	4 M	3 M	3 M
Warunki podania (na czczo/ po karmieniu):	Na czczo	Na czczo	Na czczo	Na czczo
Vehiculum/postać:	Roztwór	Roztwór	Kapsułka	Roztwór
	Woda	Sól fizjologiczna		Sól fizjologiczna
Sposób podawania:	Doustnie	Dożylnie	Doustnie	Dożylnie
Dawka (mg/kg):	10	5	10	5
Związek oznaczany:	TRA[a]	TRA[a]	TRA[a]	TRA[a]
Metoda oznaczania:	LSC	LSC	LSC	LSC

Droga wydalania	**Mocz**	**Kał**	**Razem**	**Mocz**	**Kał**	**Razem**	**Mocz**	**Kał**	**Razem**	**Mocz**	**Kał**	**Razem**
Czas												

0 - 24 h	26	57	83	22	63	85	20	29	49	23	42	65
0 - 48 h	30	65	95	27	69	96	25	65	90	28	78	96
0 - 72 h	31	65	97	28	70	98	26	73	99	29	72	101
0 - 96 h	31	67	98	29	70	99	26	74	100	29	73	102
Nr badania						95102				95156		
Umiejscowienie w CTD						tom 20 część				tom 20 część		
Informacje dodatkowe: [a] całkowita radioaktywność; procent odzysku, ^{14}C												

Przykład

2.6.5.14. Farmakokinetyka: Wydalanie z żółcią				**Związek badany:** Kuritol sodowy		
Gatunek:	Szczur			Szczur		
Płeć (M/F)/liczba zwierząt:	4 M			4 M		
Warunki podania (na czczo/po karmieniu):	Na czczo			Na czczo		
Vehiculum/postać:	Roztwór			Roztwór		
	Woda			Sól fizjologiczna		
Sposób podawania:	Doustnie			Dożylnie		
Dawka (mg/kg):	10			5		
Związek oznaczany:	TRA [a]			TRA [a]		
Metoda oznaczania:	LSC			LSC		
Droga wydalania:	**Żółć**	**Mocz**	**Razem**	**Żółć**	**Mocz**	**Razem**
Czas						
0-2h	37	-	37	75	-	75
0-4h	50	-	50	82	-	82
0-8 h	62	-	62	86	-	86
0-24 h	79	9	86	87	11	98
0-48 h	83	10	93	88	11	99

Nr badania: 95106

Umiejscowienie w CTD: tom 20 część

całkowita radioaktywność; procent odzysku, ^{14}C

Przykład

2.6.7.1. Toksykologia			**Przegląd**		**Związek badany:** Kuritol sodowy				
Rodzaj badania	**Gatunek i szczep**	**Sposób podawania**	**Okres podawania**	**Dawki (mg/kg)** [a]	**Zgodność z GLP**	**Wykonawca badania**	**Nr badania**	**Umiejscowienie**	
								tom	Część
Toksyczność po podaniu jednorazowym	Myszy CD-1	Sondą	-	0; 1.000; 2.000; 5.000	Tak	Sponsor Inc.	96046	1	
		Dożylnie	-	0; 100;	Tak	CRO Co.	96047	1	

				250; 500					
	Szczury Wistar	Sondą	-	0; 1.000: 2.000; 5.000	Tak	Sponsor Inc.	96050	1	
		Dożylnie	-	0; 100; 250; 500	Tak	CRO Co.	96051	1	
Toksyczność po podaniu wielokrotnym	Myszy CD-1	W paszy	3 miesiące	0; 62,5; 250; 1.000; 4.000; 7.000	Tak	CRO Co.	94018	2	
	Szczury Wistar	W paszy	2 tygodnie	0; 1.000; 2.000; 4.000;	Nie	Sponsor Inc.	94019	3	
		Sondą	2 tygodnie	0; 500; 1.000; 2.000	Nie	Sponsor Inc.	94007	3	
		Sondą	3 miesiące	0; 200; 600; 1.800	Tak	Sponsor Inc.	94214	4	
		Sondą	6 miesięcy	0; 100; 300; 900	Tak	Sponsor Inc.	95001	5	
	Psy Beagle	Kapsułki	1 miesiąc	0; 10; 40; 100	Tak	Sponsor Inc.	94020	6	
		Kapsułki	9 miesięcy	0; 5; 20; 50	Tak	Sponsor Inc.	96041	7	
	Małpy (Cynomolgus monkey)	Sondą	5 dni	0; 500; 1.000	Nie	CRO Co.	94008	8	
Genotoksyczność	S.typhimurium i E. coli	In vitro	-	0; 500; 1.000; 2.500 lub 5.000 µg/ płytkę	Tak	Sponsor Inc.	96718	9	
	Limfocyty człowieka	In vitro	-	0; 2,5; 5; 10; 20 i 40 µg/ płytkę	Tak	CRO Co.	97634	9	

	Szczury Wistar	Sondą	3 dni	0; 1.000; 2.000	Tak	Sponsor Inc.	96037	9	

[a] O ile nie podano inaczej. W badaniu toksyczności po podaniu jednorazowym i po podaniu wielokrotnym dawka NOAEL jest podkreślona. (NOAEL - najwyższa dawka, po której nie obserwowano działań szkodliwych).

Przykład

2.6.7.1. Toksykologia			**Przegląd (cd.)**		**Związek badany:** Kuritol sodowy				
Rodzaj badania	**Gatunek i szczep**	**Sposób podawania**	**Okres podawania**	**Dawki** (mg/kg)[a]	**Zgodność z GLP**	**Wykonawca badania**	**Nr badania**	**Umiejscowienie**	
								tom	część
Rakotwórczość	Myszy CD-1	W paszy	21 miesięcy	0; 0; 25; 100; 400	Tak	CRO Co.	95012	10	
	Szczury Wistar	Sondą	24 miesięcy	0; 0; 25; 100; 400	Tak	Sponsor Inc.	95013	12	
Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa	Szczury Wistar	Sondą	a	0; 5; 30; 180	Tak	CRO Co.	96208	14	
	Szczury Wistar	Sondą	F: C6 - C 15[b]	0; 10; 100; 1.000	Tak	Sponsor Inc.	94211	15	
	Króliki NZW	Sondą	F: C6 - C 18[b]	0; 1; 5; 25	Tak	CRO Co.	97028	16	
	Szczury Wistar	Sondą	F: C6 - L 21 [b]	0; 7,5; 75; 750	Tak	Sponsor Inc.	95201	17	
Tolerancja miejscowa	Króliki NZW	Na skórę	1 h	0,15 mg	Nie	Sponsor Inc.	95015	18	
Inne badania toksyczności									
Działanie uczulające	Świnka morska	Podskórnie	1 raz w tygodniu przez 3 tygodnie	0,5 mg	Nie	CRO Co	97012	18	
Badanie toksyczności zanieczyszczeń	Szczury Wistar	Sondą	2 tygodnie	0; 1.000; 2.000	Tak	Sponsor Inc.	97025	18	

[a] Samce: 4 tygodnie przed kojarzeniem. Samice: 2 tygodnie przed kojarzeniem aż do 7. dnia ciąży.

[b] C = dzień ciąży L = dzień laktacji

Przykład

2.6.7.2. Toksykokinetyka		**Przegląd badań toksykokinetycznych**		**Związek badany:** Kuritol sodowy		
Rodzaj badania	**Układ**	**Sposób**	**Dawki**	**Zgodność**	**Nr**	**Umiejscowienie**

	badany	podawania	(mg/kg)	z GLP	badania	tom	część
3-miesięczne badanie zakresu dawkowania	Myszy	W paszy	62,5; 250; 1.000; 4.000; 7.000	Tak	94018	2	
2-tygodniowe badanie toksyczności	Szczury	Sondą	500; 1.000; 2.000	Nie	94007	3	
6-miesięczne badanie toksyczności	Szczury	Sondą	100; 300; 900	Tak	95001	5	
1-miesięczne badanie toksyczności	Psy	Kapsułki	10; 40; 100	Tak	94020	6	
9-miesięczne badanie toksyczności	Psy	Kapsułki	5; 20; 50	Tak	96041	7	
Rakotwórczośść	Myszy	W paszy	25; 100; 400	Tak	95012	10	
Rakotwórczośść	Szczury	Sondą	25; 100; 400	Tak	95013	12	
Toksykokinetyka	Króliki	Sondą	1; 5; 25	Nie	97231	16	

Przykład

2.6.7.3. Toksykokinetyka			**Przegląd danych toksykokinetycznych**		**Związek badany:** Kuritol sodowy		
	AUC w stanie równowagi (µg x h/ml)						
Dawka dobowa	**Myszy[a]**		**Szczury[b]**				
(mg/kg)	**M**	**F**	**M**	**F**	**Psy[c]**	**Króliki samice[b]**	**Ludzie[f]**
1						9	
5					3	25	
10					4		
20					10		
25	10	12	6	8		273	
40					10		
50					12		3
62,5	35	40					
100	40	48	25[d], 20[e]	27[d], 22[e]	40		
250	120	135					
300			68	72			
400	815	570	90	85			
500			125	120			

900			200	190			
1.000	2.103	1.870	250	240			
2.000			327	321			
4.000	4.975	3.987					
7.000	8.241	7.680					

[a] W paszy.
[b] Sondą.
[c] W kapsułkach. Samce i samice łącznie.
[d] 6-miesięczne badanie toksyczności.
[e] Rakotwórczość.
[f] Protokół 147-007.

Przykład

2.6.7.3. Toksykokinetyka	**Przegląd danych toksykokinetycznych**	**Związek badany:** Kuritol sodowy

wzór

Wartości AUC_{24hr} u ludzi niezmienionego związku MM-180801 w stanie równowagi, po wielokrotnym, doustnym podaniu 1, 2,5 i 5 mg OD w porównaniu z tymi wartościami u myszy w badaniu rakotwórczości, w 6-miesięcznym badaniu toksyczności u szczurów i w 9-miesięcznym badaniu toksyczności u psów.

Przykład

2.6.7.4. Toksykologia				**Substancja czynna**		**Związek badany:** Kuritol sodowy
Nr serii	**Czystość (%)**	**Zidentyfikowane zanieczyszczenia[a]**			**Nr badania**	**Rodzaj badania**
		A	**B**	**C**		
Proponowana specyfikacja	>95	≤ 0,1	≤ 0,2	≤ 0,3	-	-
LN 125	98,2	0,1	0,1	0,2	94007 94008 96718	2-tygodniowe badanie zakresu dawkowania na szczurach 5-dniowe badanie zakresu dawkowania na małpach Test Ames'a
94NA103	99,1	0,2	0,1	0,2	96046 96050 94214 94020 97634	Badanie na myszach po doustnym podaniu jednorazowym Badanie na szczurach po doustnym podaniu jednorazowym 3-miesięczne badanie na szczurach po podaniu doustnym 1-miesięczne badanie na psach po podaniu doustnym Badanie in vitro na limfocytach człowieka
95NA215	97,3	0,1	0,3	0,1	96047 96051	Badanie na myszach po dożylnym podaniu jednorazowym Badanie na szczurach po dożylnym podaniu jednorazowym

					96037	Test mikrojądrowy wykonany na szczurach
					94211	Badanie na szczurach rozwoju zarodka i płodu
					97028	Badanie na królikach rozwoju zarodka i płodu
95NB003	94,6	0,2	0,3	0,4	94019	2-tygodniowe badanie zdolności odczuwania smaku u szczurów
					97012	Badanie działania uczulającego na królikach
96NB101	99,0	0,4	0,1	0,0	94018	3-miesięczne badanie zakresu dawkowania na myszach po podaniu w paszy
					95001	6-miesięczne badanie na szczurach po podaniu doustnym
					95002	12-miesięczne badanie na psach po podaniu doustnym
					95012	Badanie rakotwórczości na myszach po podaniu w paszy
					95013	Badanie rakotwórczości na szczurach po podaniu doustnym
					96208	Badanie na szczurach płodności i wczesnego rozwoju zarodka
					95015	Badanie na królikach działania drażniącego na skórę

[a] Procent powierzchni.

Przykład

2.6.7.5.	**Toksyczność po podaniu jednorazowym**				**Związek badany:** Kuritol sodowy		
Gatunek/szczep	**Sposób podawania (vehiculum/ postać)**	**Dawki (mg/kg)**	**Płeć oraz liczba/ grupa**	**Najwyższa dawka, po której nie stwierdzono padnięć (mg/kg)**	**Przybliżona dawka śmiertelna (mg/kg)**	**Istotne spostrzeżenia**	**Nr badania**
Myszy CD-1	Sondą (woda)	0, 1.000, 2.000, 5.000	10 M 10 F	≥ 5.000 ≥ 5.000	> 5.000	2.000: przejściowy spadek masy ciała 5.000: spadek aktywności, drgawki, zapaść	96046
	Dożylnie (sól fizjolog.)	0, 100, 250, 500	10 M 10 F	250 250	>250 <500	≥ 250: spadek masy ciała 500: 3M i 2F padły	96047
Szczury Wistar	Sondą (CMC/zawiesina)	0, 1.000, 2.000,	5 M 5 F	2.000 >5.000	> 2.000 < 5.000	≥ 2.000: przejściowy spadek masy	

		5.000				ciała, brak aktywności, zabarwiony wyciek z nosa 5.000: 2M padły	
	Dożylnie (5% dekstroza)	o, 100, 250, 500	5 M 5 F	250 ≥ 500	> 250 <500	≥ 250: spadek masy ciała u samców 500: 3 M padły	96051

Przykład

2.6.7.6. Toksyczność po podaniu wielokrotnym			**Badania wstępne**		**Związek badany:** Kuritol sodowy		
Gatunek/ szczep	**Sposób podawania (vehiculum/ postać)**	**Okres podawania**	**Dawki (mg/kg)**	**Płeć oraz liczba / grupa**	**NOAEL[a] (mg/kg)**	**Istotne spostrzeżenia**	**Nr badania**
Myszy CD-1	W paszy	3 miesiące	0; 62,5; 250; 1.000; 4.000 i 7.000	10 M, 10 F	M: 4.000 F: 1.000	4000: niższa masa ciała; u niektórych myszy nadżerki/ wrzody w żołądku 7000: 4M i 6F padły/uśmiercono; niższa masa ciała; zmiany nekrotyczne w pojedynczych komórkach wątroby	94018
Szczury Wistar	W paszy	2 tygodnie	0; 1.000; 2.000; i 4.000	5 M, 5 F	1.000	2000: niższa masa ciała; 4000: 2M i 1F padły/uśmiercone ze względów etycznych	94019
	Sondą (woda)	2 tygodnie	0; 500; 1.000 i 2.000	5 M, 5 F	1.000	2000: niższa masa ciała; zmiany nekrotyczne w pojedynczych komórkach wątroby	94007
Psy Beagle	Sondą (CMC/ zawiesina)	5 dni	0; 500; 1.000	1 M, 1 F	<500	500: spadek masy ciała, brak łaknienia	94008

[a] (NOAEL - najwyższa dawka, po której nie obserwowano działań szkodliwych).

Przykład nr 1

2.6.7.7.A Toksyczność po podaniu wielokrotnym	**Tytuł sprawozdania:** MM-180801: 3-miesięczne badanie toksyczności u szczurów po podaniu doustnym	**Związek badany:** Kuritol sodowy
Gatunek/szczep: Szczury Wistar	**Okres podawania:** 3 miesiące	**Nr badania:** 94214
Początkowy wiek zwierząt: 5 tygodni	**Okres obserwacji po zakończeniu podawania:** 1 miesiąc	**Umiejscowienie w CTD:** tom część
Data podania pierwszej dawki:	**Sposób podawania:** sondą	

15 stycznia 1994 r.		
	Vehiculum/postać: roztwór wodny	**Zgodność z GLP:** tak
Szczególne cechy badania: brak		
Najwyższa dawka, po której nie obserwowano działań szkodliwych (NOAEL): 200 mg/kg		

Dawka dzienna (mg/kg)	0 (kontrola)		**200**		**600**		**1800**	
Liczba zwierząt	M: 30	F: 30	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 30	F: 30
Toksykokinetyka: AUC (µg x h/ml)								
Dzień 1	-	-	30	28	130	125	328	302
Dzień 28	-	-	52	47	146	140	400	380
Dzień 90	-	-	50	51	160	148	511	475
Istotne spostrzeżenia								
Zwierzęta padłe/uśmiercone ze względów etycznych	0	0	0	0	0	0	0	0
Masa ciała (% [a])	394g	244g	0	-1	-10*	-11*	-25**	-45**
Spożycie paszy (% [a])	20,4g	17,2g	0	-1	-1	-8*	-30**	-50**
Obserwacje kliniczne								
Zwiększona aktywność	-	-	-	-	-	+	-	++
Zabarwiony wyciek z nosa, zaplamiona sierść (kolor	-	-	-	-	-	-	++	++
czerwonawy)	-	-	-	-	-	-	-	++
Wychudzenie, piloerekcja, sztywny chód	-	-	-	-	-	-	-	-
Oftalmoskopia								

- brak istotnych spostrzeżeń + łagodne ++ średnie +++ znaczne

Test Dunnett'a: * - $p < 0.05$ ** - $p < 0.01$

[a] Po zakończeniu okresu dawkowania. W grupach kontrolnych podaje się wartości średnie w grupie. W grupach badanych podaje się różnice w porównaniu z kontrolą wyrażone w procentach. Obliczenie istotności statystycznej należy wykonać na podstawie rzeczywistych wyników (a nie na podstawie różnic wyrażonych w procentach).

Przykład nr 1

2.6.7.7 A Toksyczność po podaniu wielokrotnym					**Nr badania: 94214 (cd.)**			
Dawka dobowa (mg/kg)	0 (Kontrola)		200		600		1800	
Liczba zwierząt	M: 30	F: 30	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 30	F: 30
Hematologia								
Hemoglobina (g/dl)	15,8	15,0	15,7	14,9	15,8	14,6	14,0 *	13,1 *
Liczba erytrocytów ($x10^6/mm^3$)	8,1	-	7,9	-	8,1	-	7,4 *	-
MCH	-	22	-	21	-	22	-	19 *
MCHC	-	34	-	34	-	34	-	30 *

Liczba płytek ($x10^3/mm^3$)	846	799	825	814	914	856	931 *	911 *
Badania biochemiczne surowicy								
Kreatynina (mg/dl)	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	1,1 *	1,1 *
Białka (g/dl)	-	6,7	-	6,6	-	6,6	-	5,0 *
Cholesterol (mg/dl)	96	-	86	-	90	-	105 *	-
ALT (j.m./l)	67	56	60 *	52	55 *	47*	5 *	58
AST (j.m/l)	88	92	96	90	87 *	84*	85 *	93
Bilirubina (mg/dl)	0,18	0,20	0,17	0,20	0,18	0,20	0,22 **	0,26 **
Wapń (mEq/l)	-	10,7	-	10,8	-	10,8	-	9,8 **
Fosfor (mEq/l)	9,3	-	9,3	-	9,3	-	8,2 *	-
Badanie moczu								
Białko (mg/dl)	260	49	102	34	123	54	126 *	22 *
pH	7,5	-	7,5	-	7,2	-	6,3 **	-
Glukoza (mg/dl)	-	0	-	0	-	20	-	98* *
Objętość moczu (ml)	-	18	-	18	-	16	-	12 *

- brak istotnych spostrzeżeń

Test Dunnett'a: * - p < 0,05 ** - p < 0,01

Przykład nr 1

2.6.7.7 A Toksyczność po podaniu wielokrotnym				**Nr badania: 94214 (cd.)**				
Dawka dobowa (mg/kg)	0 (Kontrola)		200		600		1800	
Liczba zwierząt	M: 30	F: 30	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 30	F: 30
Masa narządów [b] (%)								
Nerka	3,01 g	1,75 g	0	+ 5 *	+ 1	+ 8 **	+ 12 **	+ 20 **
Wątroba	15,9 g	8,01 g	0	+ 1	+ 10 *	+ 12 *	+ 12 *	+ 20 **
Patologia stwierdzona makroskopowo								
Liczba badań	20	20	20	20	20	20	20	20
Nerki: bladość	0	0	0	0	0	5	1	2
Część wydzielnicza żołądka: Odbarwienie		0	0	0	0	1	1	4
Histopatologia								
Liczba badań	20	20	20	20	20	20	20	20
Nerki: rozszerzenie kanalików	0	0	0	0	0	6	5	4
Łagodne	0	0	0	0	0	6	1	0
Umiarkowane	0	0	0	0	0	0	2	4
Część wydzielnicza żołądka: Nadżerki	0	0	0	0	0	2	2	9
Badania dodatkowe	-	-	-	-	-	-	-	-
Ocena po zakończeniu podawania								
Liczba badań	10	10	0	0	0	0	10	10
Masa ciała[a] (%)	422 g	265 g	-1	-2	-3	-4	-10 *	-20 **
Masa nerki[b] (%)	3,24 g	,81 g	0	-1	-1	0	+ 8 *	+ 10

- brak istotnych spostrzeżeń.

Test Dunnett'a: * - p < 0,05 ** - p < 0,01

[a] Po zakończeniu okresu dawkowania. W grupach kontrolnych podaje się wartości średnie w grupie. W grupach badanych podaje się różnice w porównaniu z kontrolą wyrażone w procentach. Obliczenie istotności statystycznej należy wykonać na podstawie rzeczywistych wyników (a nie na podstawie różnic wyrażonych w procentach).

[b] Podano masy bezwzględne oraz względne w stosunku do kontroli; dla różnic mas zaznaczono kierunek zmian. Liczba wskazuje procentową różnicę w stosunku do bezwzględnych mas narządów.

Przykład nr 2

2.6.7.7B Toksyczność po podaniu wielokrotnym	**Tytuł raportu:** MM-180801: 1-miesięczne badanie toksyczności u psów po podaniu doustnym	**Związek badany:** Kuritol sodowy
Gatunek/szczep: Psy Beagle	**Okres podawania:** 1 miesiąc	**Nr badania:** 94020
Początkowy wiek zwierząt: 5-6 miesięcy	**Okres obserwacji po zakończeniu podawania:** brak	**Umiejscowienie w CTD:** tom 6 część
Data podania pierwszej dawki: 2 lutego 1994 r.	**Droga podania:** doustna	
	Vehiculum/postać: kapsułki żelatynowe	**Zgodność z GLP:** tak
Szczególne cechy badania: Ocena indukcji enzymów wątrobowych po zakończeniu badania.		
Najwyższa dawka, po której nie obserwowano działań szkodliwych (NOAEL): 10 mg/kg		

Dawka dobowa (mg/kg)	0 (kontrola)		10		40		100	
Liczba zwierząt	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
Toksykokinetyka: AUC (µg x h/ml):								
Dzień 1	-	-	5	6	10	12	40	48
Dzień 28	-	-	4	5	8	11	35	45
Istotne spostrzeżenia:								
Zwierzęta padłe/uśmiercone ze względów etycznych	0	0	0	0	0	0	0	0
Masa ciała (% [a])	9,8 kg	9,2 kg	0	0	-1	-19**	0	-18**
Obserwacje kliniczne:								
Obniżona aktywność (po podaniu)	-	-	-	-	-	-	+	++
Oftalmoskopia	-	-	-	-	-	-	-	-
Elektrokardiografia	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematologia	-	-	-	-	-	-	-	-
Badania biochemiczne surowicy								
ALT (j.m./l): tydzień 2	22	25	24	27	21	24	48*	69**
tydzień 4	25	27	26	25	23	25	54*	84**

- brak istotnych spostrzeżeń. + łagodne ++ średnie +++ znaczne

Test Dunnett'a: * - p < 0,05 ** - p < 0,01

[a] Po zakończeniu okresu dawkowania. W grupach kontrolnych podaje się wartości średnie w grupie. W grupach badanych podaje się różnice w porównaniu z kontrolą wyrażone w procentach. Obliczenie istotności

statystycznej należy wykonać na podstawie rzeczywistych wyników (a nie na podstawie różnic wyrażonych w procentach).

Przykład nr 2

2.6.7.7 B Toksyczność po podaniu wielokrotnym				**Nr badania:** 94020 (cd.)				
Dawka dobowa (mg/kg)	0 (Kontrola)		10		40		100	
Liczba zwierząt	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
Masa narządu[a] (%)								
Wątroba	339 g	337 g	+ 1	- 1	+ 17**	+ 16**	+ 23 **	+ 21 **
Patologia stwierdzona makroskopowo	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopatologia								
Liczba badań	3	3	5	3	3	5	3	3
Wątroba: Przerost środkowej części zrazika	0	0	0	0	0	0	2	3
Dodatkowe badania								
Indukcja enzymów wątrobowych	-	-	-	-	-	-	-	-

- brak istotnych spostrzeżeń.

Test Dunnett'a: * - p < 0,05 **- p < 0,01

[a] Podano masy bezwzględne oraz względne w stosunku do kontroli; dla różnic mas zaznaczono kierunek zmian. Liczba wskazuje procentową różnicę w stosunku do bezwzględnych mas narządów.

Przykład nr 1

2.6.7.8A Genotoksyczność: in vitro	**Tytuł sprawozdania:** MM-180801: Test Ames'a badania mutacji powrotnych u S.typhimurium i E.coli	**Związek badany:** Kuritol sodowy
Test indukcji: Mutacji powrotnych w komórkach bakteryjnych	**Liczba niezależnych badań:** 2	**Nr badania:** 966669
Szczep: S.typhimurium i E.coli	**Liczba powtórzonych oznaczeń:** 3	**Umiejscowienie w CTD:** tom 10 część
Układ metabolizujący: frakcja S9 (7,1%) z wątroby szczura indukowana aroklorem	**Liczba badanych komórek/kolonii:** -	

Vehiculum: Dla związku badanego: DMSO	**Dla kontroli pozytywnej:** DMSO	**Zgodność z GLP:** Tak
Warunki badania: hodowla 48 h		**Data badania:** Luty 1996 r.
Działanie cytotoksyczne: Brak		
Działanie genotoksyczne: Brak		

Aktywacja metaboliczna	Związek badany	Dawka (µg/płytkę)	Badanie nr 1 Liczba kolonii rewertantów (średnia ± SD)				
			TA 98	TA 100	TA1535	TA 1537	WP2 uvrA
Bez aktywacji	DMSO	100 µ/płytkę	24 ± 9	129 ± 4	15 ± 4	4 ± 2	17 ± 3

	MM-180801	312,5	24 ± 6	128 ± 11	12 ± 4	4 ± 2	14 ± 2
		625	32 ± 9	153 ± 9	9 ± 2	8 ± 2	17 ± 5
		1.250	30 ± 4	152 ± 12	9 ± 3	9 ± 2	18 ± 4
		2.500	27 ± 5	140 ± 6	9 ± 3	5 ± 1	19 ± 1
		5.000[a]	30 ± 3	137 ± 21	15 ± 1	7 ± 2	13 ± 4
	2-Nitrofluoren	2	696				
	Azydek sodowy	1		542	468		
	9-Aminoakrydyna	100				515	
	Siarczan metylometanu	2,5 µl/płytkę					573
Z aktywacją	DMSO	100 µl/płytkę	27 ± 6	161 ± 12	12 ± 5	5 ± 1	21 ± 8
	MM-180801	312,5	31 ± 4	142 ± 8	12 ± 5	4 ± 2	17 ± 3
		625	30 ± 1	156 ± 15	17 ± 2	9 ± 5	23 ± 3
		1.250	33 ± 2	153 ± 13	13 ± 3	8 ± 2	18 ± 3
		2.500	35 ± 8	160 ± 4	10 ± 2	8 ± 2	19 ± 5
		5.000[a]	31 ± 4	153 ± 5	9 ± 4	7 ± 1	
	2-Aminoantracen	2,5 10	1.552	1.487	214	61	17 ± 4 366

[a] Precypitacja.

Przykład nr 2

2.6.7.8B Genotoksyczność: in vitro	**Tytuł sprawozdania:** MM-180801: Test cytogenetyczny na pierwotnych hodowlach limfocytów ludzkich	**Związek badany:** Kuritol sodowy
Test indukcji: Aberracji chromosomowych	**Liczba niezależnych badań:** 1	**Nr badania:** 966668
Szczep: Pierwotna hodowla limfocytów ludzkich	**Liczba powtórzonych oznaczeń:** 2	**Umiejscowienie w CTD:** tom 10 część
Układ metabolizujący: frakcja S9 (5%) z wątroby szczura indukowana aroklorem	**Liczba badanych komórek/kolonii:** 100	
Vehiculum: Dla związku badanego: DMSO	**Dla kontroli pozytywnej:** DMSO	**Zgodność z GLP:** Tak
Warunki badania: hodowla 24 h bez frakcji S9; hodowla 24 h, w tym 5 h ze związkiem badanym z frakcją i bez frakcji S9		**Data badania:** Sierpień 1996 r.
Działanie cytotoksyczne: Zależne od dawki zmniejszenie indeksu mitotycznego		
Działanie genotoksyczne: Aberracje chromosomowe bez frakcji S9 przy 10 i 20 µg/ml i w obecności S9 przy 50 i 200 µg/ml		

Aktywacja metaboliczna	Związek badany	Stężenie (µg/ml)	Cytotoksyczność[a] (% kontroli)	Komórki z aberracjami	Liczba aberracji/komórkę	Całkowita liczba komórek

				(średnia w %)		poliploidalnych
Bez aktywacji	DMSO	-	100	2,0	0,02	4
	MM-180801	2,5	78	3,0	0,03	3
		5	59	4,0	0,05	4
		10	36	16,5**	0,20	2
		20	32	35,0**	0,55	3
	Mitomycyna	0,10	52	38,5**	0,64	5
Z aktywacją	DMSO	-	100	4,0	0,04	3
	MM-180801	2,5	91	4,5	0,05	3
		10	88	4,5	0,05	2
		50	80	9,5*	0,10	4
		200	43	34,0**	0,66	3
	Cyklofosfamid	4	68	36,5**	0,63	6

Test Dunnett'a: * - p < 0,05 ** - p < 0,01

[a] Na podstawie indeksu mitotycznego.

Przykład nr 1

2.6.7.9A Genotoksyczność: in vivo	**Tytuł sprawozdania:** MM-180801: Test mikrojądrowy u szczurów po podaniu doustnym	**Związek badany:** Roztwór kuritolu
Test indukcji: Mikrojąder w komórkach szpiku kostnego	**Schemat podawania:** 1 raz/dobę przez 3 dni	**Nr badania:** 96683
Gatunek/szczep: Szczury Wistar	**Czas pobierania prób:** 24 h po ostatniej dawce	**Umiejscowienie w CTD:** tom 10 część
Wiek: 5 tygodni	**Sposób podawania:** sondą	
Komórki badane: Erytrocyty polichromatyczne	**Vehiculum/Postać:** Roztwór wodny	
Liczba badanych komórek/zwierzę: 2.000		**Zgodność z GLP:** Tak
Cechy szczególne badania: Brak		**Data podawania:** Lipiec 1996 r.
Działanie toksyczne/cytotoksyczne: przy 2.000 mg/kg - objawy kliniczne, dwa padnięcia i wzrost liczby erytrocytów polichromatycznych w szpiku kostnym		
Działanie genotoksyczne: Brak		
Potwierdzenie narażenia: Objawy toksyczności przy dawce 2.000 mg/kg		

Związek badany	Dawka (mg/kg)	Liczba zwierząt	Średni % erytrocytów polichromatycznych (±SD)	Średni % mikrojąder w erytrocytach polichromatycznych (±SD)

Vehiculum	0	5 M	52 ± 1,9	0,20 ± 0,12
MM-180801	2	5 M	54 ± 3,7	0,25 ± 0,16
	20	5 M	49 ± 3,1	0,20 ± 0,07
	200	5 M	50 ± 2,1	0,26 ± 0,08
	2.000	5 M	31 ± 2,1	0,12 ± 0,03
Cyklofosfamid	7	5 M	5 ± 2,3	2,49 ± 0,30**

Test Dunnett'a: * - p < 0,05 ** - p < 0,01

Przykład nr 2

2.6.7.9B Genotoksyczność: In vivo	**Tytuł sprawozdania:** MM-180801: Nieplanowa synteza DNA u szczurów po podaniu doustnym	**Związek badany:** Roztwór kuritolu
Test indukcji: Nieplanowej syntezy DNA	**Schemat podawania:** Podanie jednorazowe	**Nr badania:** 51970
Gatunek/szczep: Szczury Wistar	**Czas pobierania prób:** 2 i 16 h	**Umiejscowienie w CTD:** tom 11 część
Wiek: 5 tygodni	**Sposób podawania:** sondą	
Komórki badane: hepatocyty	**Vehiculum/Postać:** Roztwór wodny	
Liczba badanych komórek/zwierzę: 100		**Zgodność z GLP:** Tak
Cechy szczególne badania: Brak		**Data podawania:** Styczeń 1997 r.
Działanie toksyczne/cytotoksyczne: Brak		
Działanie genotoksyczne: Brak		
Potwierdzenie narażenia: Toksykokinetyka - patrz badanie nr 94007, Badanie toksyczności u szczurów po dwutygodniowym podawaniu doustnym		

Związek badany	Dawka (mg/kg)	Liczba zwierząt	Czas H	Jądrowe Średnia ± SD	Cytoplazmatyczne Średnia ± SD	NG Średnia ± SD	% IR Średnia ± SD	NGIR Średnia ± SD
Vehiculum	0	3 M	16	3,5 ± 0,2	7,3 ± 0,3	-3,8 ± 0,4	0 ± 0	-
MM-180801	2	3 M	2	3,0 ± 1,1	5,5 ± 1,4	-2,6 ± 0,4	0 ± 0	-
	2	3 M	16	4,1 ± 0,5	6,5 ± 0,8	-2,4 ± 0,2	0 ± 0	-
	20	3 M	2	3,9 ± 0,2	6,9 ± 0,3	-3,0 ± 0,1	1 ± 0	5,7 ± 0,4
	20	3 M	16	3,6 ± 0,3	6,3 ± 0,4	-2,7 ± 0,2	0 ± 0	-
	200	3 M	2	4,2 ± 0,2	7,5 ± 0,3	-3,4 ± 0,2	0 ± 0	-

	200	3 M	16	3,1 ± 0,3	5,3 ± 0,3	-2,2 ± 0,1	0 ± 0	-
	2.000	3 M	2	4,8 ± 0,4	8,2 ± 0,7	-3,4 ± 0,4	0 ± 0	-
	2.000	3 M	16	2,7 ± 0,1	4,8 ± 0,3	-2,1 ± 0,3	0 ± 0	-
DMN (dwumetylo-nitrozoamina)	10	3 M	2	10,7 ± 3,0	5,8 ± 1,0	4,9 ± 2,1	41 ± 15	11,4 ± 0,4

Jądrowe - Liczba ziarnistości w jądrze; liczba ziarnistości w przeliczeniu na jądro.

Cytoplazmatyczne - Liczba ziarnistości w cytoplazmie; najwyższa liczba ziarnistości w cytoplazmie zliczonych z 2 obszarów sąsiadujących z jądrem o powierzchni wielkości jądra.

NG = Różnica (netto) liczby ziarnistości/jądro; liczba ziarnistości/jądro minus liczba ziarnistości/cytoplazmę.

% IR = Procent komórek z liczbą ziarnistości powyżej 5 NG.

NGIR = Średnia różnica (netto) liczby ziarnistości/jądro w komórce w fazie naprawy.

Przykład

2.6.7.10. Rakotwórczość	**Tytuł sprawozdania:** MM-180801: Badania rakotwórczości u myszy po podaniu z paszą	**Związek badany:** Kuritol sodowy
Gatunek/szczep: Myszy CD-1	**Okres podawania:** 21 miesięcy	**Nr badania:** 95012
Wiek na początku badania: 6 tygodni	**Sposób podawania:** Z paszą	**Umiejscowienie w CTD:** tom, część
Data podania pierwszej dawki: 20 września 1995 r.	**Vehiculum/postać:** Pasza	
	Grupy kontrolne: Pasza bez związku badanego	**Zgodność z GLP:** Tak
Uzasadnienie wyboru największej dawki: W oparciu o końcowe kryterium oceny toksyczności		
Cechy szczególne badania: 12 dodatkowych samców i 12 dodatkowych samic z grup badanych skrwawiono po 6 miesiącach w celu przeprowadzenia badań toksykokinetycznych i wyłączono z badania		

Dawka dobowa (mg/kg)	0 (kontrola)		25		100		400	
Płeć	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Toksykokinetyka:								
AUC w 28. dniu (µg x h/ml[a])	-	-	10	12	40	48	815	570
Css w 180. dniu (µg/ml)	-	-	0,4	0,5	1,7	0,3	34	24
Liczba zwierząt:								
na początku badania	60	60	60[c]	60	60	60	60	60
padłe/uśmiercone ze względów etycznych	16	16	15	13	18	20	27	25
uśmiercone na końcu badania	44	44	44[c]	47	42	40	33	35
przeżycie (%)	67	73	75	80	71	68	56	59
Masa ciała (%[b])	33 g	31 g	0	0	-7*	0	-13**	-19**
Spożycie paszy (%[b])	6 g/dobę	5 g/dobę	0	0	-9*	-8*	-17**	-15**

Test Dunnett'a: * - p < 0,05 ** - p < 0,01

[a] Z badania nr 95013.

[b] Po 6 miesiącach. W grupach kontrolnych podaje się wartości średnie w grupie. W grupach badanych podaje się różnice w porównaniu z kontrolą wyrażone w procentach. Obliczenie istotności statystycznej należy wykonać na podstawie rzeczywistych wyników (a nie na podstawie różnic wyrażonych w procentach).

[c] W obliczeniach nie uwzględniono jednej brakującej myszy.

Przykład

2.6.7.10. Rakotwórczość	**Nr badania:** 95012 (cd.)							
Dawka dobowa (mg/kg)	0 (kontrola)		25		100		400	
Liczba zwierząt	M: 60	F: 60	M: 59	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60
Liczba zwierząt ze zmianami nowotworowymi:								
Skóra: Naczyniak	0	1	1	0	6[b]	1	13[b]	0
Naczyniakomięsak	1	3	2	2	9	11	18[a]	24[a]
Nadnercza: Gruczolak kory nadnerczy	4	1	2	0	4	3	3	1
Gruczolakorak kory nadnerczy	0	0	0	0	0	1	0	0
Gruczolak + gruczolakorak	4	1	2	0	4	3	3	1
Guz chromochłonny	0	0	0	0	1	1	0	1
Kości: Mięsak kostno- i chrzęstnopochodny	0	1	0	1	0	0	0	0
Kostniak	0	1	0	0	0	0	0	0
Najądrza: Mięsak niezróżnicowany	0	0	1	0	0	0	1	0
Pęcherzyk żółciowy: Gruczolak	0	0	1	0	0	0	0	0
Gruczoł Harderian'a: Gruczolak	4	2	3	1	3	4	3	1
Nerki: Gruczolak nerkowokomórkowy	1	2	0	0	2	0	0	0
Wątroba: Gruczolak wątrobowokomórkowy	3	1	4	2	3	1	4	1
Rak wątrobowokomórkowy	2	1	1	2	3	1	0	1
Gruczolak wątrobowokomórkowy + rak	3	2	4	3	5	2	4	1
Płuca: Gruczolak pęcherzykowopochodny/oskrzelikowopochodny	13	10	11	11	14	7	13	4
Rakpęcherzykowopochodny/oskrzelikowopochodny	4	0	1	1	2	2	1	1
Gruczolak + rak	15	10	11	12	15	9	13	5

a Analiza trendu, $p < 0,005$.

b Analiza trendu, $p < 0,025$.

Przykład

2.6.7.10. Rakotwórczość	**Nr badania:** 95012 (cd.)							
Dawka dobowa (mg/kg)	0 (kontrola)		25		100		400	
Liczba zwierząt	M: 60	F: 60	M: 59	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60
Śródpiersie: Mięsak niezróżnicowany	0	1	0	0	0	1	0	0
Jajowód: Gruczolak		1		1		0		0
Trzustka: Wyspiak	1	0	0	0	0	0	0	0
Otrzewna: Kostniakomięsak	1	0	0	0	1	0	0	1
Pęcherzyki nasienne: Gruczolak	0		1		0		0	
Żołądek: Mięsak kostno- i chrzęstnopochodny	0	0	0	1	0	0	0	0
Grasica: Grasiczak	0	1	0	0	0	0	0	0
Tarczyca: Gruczolak pęcherzykowaty	0	1	0	0	0	1	0	0
Macica: Torbielakogruczolak brodawczakowaty		1		0		2		0
Cały organizm: Mięsak limfatyczny	6	13	4	11	3	12	5	11
Cały organizm: Mięsak histiocytarny	1	0	0	0	0	1	0	0

Istotne spostrzeżenia:								
Patologia stwierdzona makroskopowo	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopatologia - zmiany nienowotworowe								
Wątroba: Przerost komórek wątrobowych	4	2	3	2	4	1	40**	45**
Jądra: Zmniejszona spermatogeneza	1		2		15*		30*	

- brak istotnych spostrzeżeń.

Dokładny test Fishera: * - p < 0,05 **- p < 0,01

Przykład

2.6.7.11. Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa	**Badania wstępne:**	**Związek badany:** Kuritol sodowy

Gatunek/szczep	**Sposób podawania (Vehiculum/ postać)**	**Okres podawania**	**Dawka mg/kg**	**Liczba zwierząt/grupa**	**Istotne spostrzeżenia**	**Nr badania**
Szczury Wistar	Sondą (woda)	od G6 do G15	0,500, 1.000, 2.000	8 ciężarnych samic	1.000: padnięcia; spadek masy ciała, spadek spożycia paszy, objawy kliniczne; resorpcje	94201
Króliki NZW	Sondą (zawiesina CMC)	13 dni	0, 5, 15, 45	6 nieciężarnych samic	15: spadek masy ciała i spożycia paszy. 45: cztery padnięcia	97020

G - dzień ciąży

Przykład

2.6.7.12. Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa płodność i wczesny rozwój zarodkowy do implantacji	**Tytuł sprawozdania:** MM-180801: Badanie wpływu na płodność i wczesny rozwój zarodkowy u szczurów po podaniu doustnym	**Związek badany:** Kuritol sodowy
Model według ICH 4.1.1: Tak	**Okres podawania:** M: 4 tygodnie przed kojarzeniem	**Nr badania:** 97072
Gatunek/szczep: Szczury Wistar	F: 2 tygodnie przed kojarzeniem do 7. dnia ciąży	**Umiejscowienie w CTD:** tom 6 część
Wiek na początku badania: 10 tygodni		
	Dzień kojarzenia: 0 dzień	
Data podania pierwszej dawki: 3 marca 1997 r.	**Dzień cesarskiego cięcia:** 16 dzień ciąży	**Zgodność z GLP:** Tak
Szczególne cechy badania: Brak	**Sposób podawania:** Sondą	
Najwyższa dawka, po której nie obserwowano działań szkodliwych	**Vehiculum/Postać:** Roztwór wodny	

(NOAEL):			
F_0 samce: 100 mg/kg			
F_0 samice: 100 mg/kg			
F_1 mioty: 1.000 mg/kg			

Dawka dobowa (mg/kg)		**0 (kontrola)**	**10**	**100**	**1.000**
Samce	Toksykokinetyka: AUC[b] (µg x h/ml)	-	1,8	25	320
	Liczba zwierząt	22	22	22	22
	Liczba padnięć/uśmierconych ze względów etycznych	0	0	0	0
	Obserwacje kliniczne:	-	-	+	++
	Ślinienie				
	Wyniki sekcji	-	-	-	-
	Masa ciała (%[a])	452 g	0	0	- 12*
	Średnia liczba dni przed kojarzeniem	2,7	2,5	2,3	2,8
	Liczba samców kojarzonych	22	21	22	22
	Liczba płodnych samców	21	21	21	21

- brak istotnych spostrzeżeń. + łagodne ++ średnie +++ znaczne

Test Dunnett'a: * - p< 0,05 ** - p < 0,01

[a] Po 4 tygodniach podawania. W grupach kontrolnych podaje się wartości średnie w grupie. W grupach badanych podaje się różnice w porównaniu z kontrolą wyrażone w procentach. Obliczenie istotności statystycznej należy wykonać na podstawie rzeczywistych wyników (a nie na podstawie różnic wyrażonych w procentach).

[b] z badania nr 94220.

Przykład

2.6.7.12. Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa (cd.)	**Nr badania:** 97072

Dawka dobowa (mg/kg)		**0 (kontrola)**	**10**	**100**	**1.000**
Samice	Toksykokinetyka: AUC[b] (µg x h/ml)	-	2,1	27	310
	Liczba zwierząt	22	22	22	22
	Liczba padnięć/uśmierconych ze względów etycznych	0	1	0	0
	Obserwacje kliniczne:	-	-	-	+
	Ślinienie	-	-	-	-
	Wyniki sekcji	175 g	0	0	- 5*
	Masa ciała przed kojarzeniem (%[a])	225	0	0	- 12**
	Masa ciała ciężarnych (%[a])	14 g	0	0	- 6*
	Spożycie paszy przed kojarzeniem (%[a])	15g	0	0	-15**
	Spożycie paszy w ciąży (%[a])	3,9	3,8	3,8	3,9
	Średnia liczba cykli rujowych/14 dni	2,1	2,3	2,5	2,2
	Średnia liczba dni przed kojarzeniem	21	22	22	21
	Liczba samic z nasieniem w pochwie	21	21	22	20
	Liczba ciężarnych samic	15,9	15,8	16,8	15,3
	Średnia liczba ciałek żółtych	14,5	14,0	15,3	13,8
	Średnia liczba implantacji	8,8	11,4	8,9	9,8
	Średni % strat przedimplantacyjnych	13,3	13,3	14,3	12,8

	Średnia liczba żywych zarodków	1,2	0,7	1.0	1,0
	Średnia liczba resorpcji	0	0	0	0
	Liczba martwych zarodków	8,3	5,0	6,5	7,2
	Średni % strat poimplantacyjnych				

- brak istotnych spostrzeżeń. + łagodne ++ średnie +++ znaczne

Test Dunnett'a: * - p< 0,05 ** - p < 0,01

[a] Na końcu okresu przed kojarzeniem lub ciąży. W grupach kontrolnych podaje się wartości średnie w grupie. W grupach badanych podaje się różnice w porównaniu z kontrolą wyrażone w procentach. Obliczenie istotności statystycznej należy wykonać na podstawie rzeczywistych wyników (a nie na podstawie różnic wyrażonych w procentach).

[b] Z badania nr 94220.

Przykład

2.6.7.13. Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa Wpływ na rozwój zarodka i płodu	**Tytuł sprawozdania:** MM-180801: Badanie wpływu na rozwój zarodka i płodu u królików po podaniu doustnym	**Związek badany:** Kuritol sodowy
Model według ICH 4.1.3: Tak	**Okres podawania:** Od G6 do G18	**Nr badania:** 97028
Gatunek/szczep: Króliki NZW		**Umiejscowienie w CTD:** tom 6 część
Wiek na początku badania: 5 miesięcy	**Dzień kojarzenia:** 0 dzień	
	Dzień cesarskiego cięcia: C29	
Data podania pierwszej dawki: 7 sierpnia 1997 r.	**Sposób podawania:** Sondą	**Zgodność z GLP:** Tak
Szczególne cechy badania: Brak	**Vehiculum/Postać**: Roztwór wodny	
Najwyższa dawka, po której nie obserwowano działań szkodliwych (NOAEL):		
F_0 samice: 1 mg/kg		
F_1 mioty: 5 mg/kg		

Dawka dobowa (mg/kg)		**0 (kontrola)**	**1**	**5**	**25**
Samice/Matki	Toksykokinetyka: AUC[b] (µg x h/ml)	-	2,6	31	345
	Liczba ciężarnych samic	20	19	20	20
	Liczba padnięć/uśmierconych ze względów etycznych	0	1	1	0
	Liczba poronień łącznie z liczbą całkowitych resorpcji miotów	0	0	0	3
	Obserwacje kliniczne:	-	-	-	++
	Wyniki sekcji	-	-	-	-

	Masa ciała (%[a])	3,2 kg	0	- 15*	- 20**
	Spożycie paszy (%[a])	60 g/dobę	0	- 9*	- 16**
	Średnia liczba ciałek żółtych	9,4	9,3	9,4	10,4
	Średnia liczba implantacji	7,9	8,1	9,1	9,4
	Średni % strat przedimplantacyjnych	15,8	13,1	4,0	8,9

- brak istotnych spostrzeżeń. + łagodne ++ średnie +++ znaczne G - dzień ciąży

Test Dunnett'a: * - p < 0,05 ** - p < 0,01

[a] Na końcu okresu podawania. W grupach kontrolnych podaje się wartości średnie w grupie. W grupach badanych podaje się różnice w porównaniu z kontrolą wyrażone w procentach. Obliczenie istotności statystycznej należy wykonać na podstawie rzeczywistych wyników (a nie na podstawie różnic wyrażonych w procentach).

[b] Z badania nr 97231.

Przykład

2.6.7.13. Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa		**(cd.)**		**Nr badania:** 97028			
Dawka dobowa (mg/kg)		**0 (kontrola)**		**1**		**5**		**25**
Mioty:	Liczba badanych miotów	18		16		17		18
	Liczba żywych płodów	140		126		148		86*
	Średnia liczba resorpcji	0,2		0,3		0,4		4,7**
	Liczba martwych płodów	1		0		0		0
	Średni % strat poimplantacyjnych	4,3		2,8		5,4		49,0**
	Średnia masa ciała płodu (g)	44,82		42,44		42,14		42,39
	Stosunek płci płodów (% samców)	46,3		57,7		57,4		52,8
	Wady rozwojowe płodu:							
	Patologia stwierdzona makroskopowo							
	Zmiany zewnętrzne							
	Żuchwa: niedorozwój							
	Liczba płodów (%)	0		0		0		7 (8,0)*
	Liczba miotów (%)	0		0		0		5 (27,8)**
	Wady rozwojowe trzewi							
	Język: brak							

	Liczba płodów (%)	0		0		0		6 (6,9)*
	Liczba miotów (%)	0		0		0		6 (33,3)**
	Wady rozwojowe kośćca							
	Szczęka: rozszczep							
	Liczba płodów (%)	0		0		0		10 (11,5)**
	Liczba miotów (%)	0		0		0		8 (44,4)**
	Żebra: szyjne							
	Liczba płodów (%)		2 (1,4)	0			1 (0,70)	0
	Liczba miotów (%)		1 (56)	0			1 (5,9)	0
	Segment mostka: Zniekształcenie							
	Liczba płodów (%)		2 (1,4)		1 (0,8)	0		1 (1,2)
	Liczba miotów (%)		2 (11,1)		1 (6,3)	0		1 (5,6)
	Całkowita liczba płodów (miotów) z wadami rozwojowymi	2 (2)		1 (1)	0		15 (10)	

- brak istotnych spostrzeżeń.

Dokładny test Fishera: * - p < 0,05 ** - p < 0,01

Przykład

2.6.7.14. Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa Wpływ na rozwój przed- i pourodzeniowy oraz stan funkcjonalny organizmu matki	**Tytuł sprawozdania:** MM-180801: Badanie wpływu na rozwój przed- i pourodzeniowy szczurów po podaniu doustnym	**Związek badany:** Kuritol sodowy
Model według ICH 4.1.2: Tak	**Okres podawania:** Od G6 do L21	**Nr badania:** 95201
Gatunek/szczep: Szczury Wistar		
Wiek na początku badania: 9-10 tygodni		**Umiejscowienie w CTD:** tom 6 część
	Dzień kojarzenia: 0 dzień	
Data podania pierwszej dawki: 8 października 1995 r.	**Sposób podawania:** Sondą	**Zgodność z GLP:** Tak
Szczególne cechy badania: Brak	**Vehiculum/postać:** Woda	
Najwyższa dawka, po której nie obserwowano działań szkodliwych (NOAEL):	**Mioty zbiorcze/indywidualne:** zbierane do 4/płeć/miot	
F_0 samice: 7,5 mg/kg		

F_1 samce: 75 mg/kg					
F_1 samice: 75 mg/kg					
Dawka dobowa (mg/kg)		**0 (kontrola)**	**7,5**	**75**	**750**
F_0 samice:	Toksykokinetyka: AUC[b] (µg x h/ml)	-	2,4	21	150
	Liczba ciężarnych samic	23	21	22	23
	Liczba padnięć/uśmierconych ze względów etycznych	0	0	0	8
	Obserwacje kliniczne:	-	-	++	+++
	Wyniki sekcji	-	-	-	-
	Masa ciała w ciąży (%[a])	225	0	0	- 25**
	Masa ciała w okresie laktacji (%[a])	210	0	0	0
	Spożycie paszy w ciąży (%[a])	15 g	0	0	- 12*
	Spożycie paszy w okresie laktacji (%[a])	16 g	0	0	0
	Średni okres trwania ciąży (dni)	22,1	22,2	22,1	23,5*
	Nieprawidłowy poród	-	-	-	-

- brak istotnych spostrzeżeń. + łagodne ++ średnie +++ znaczne G = dzień ciąży

L = dzień laktacji

Test Dunnett'a: * - p < 0,05 ** - p < 0,01

Test Kruskal-Wallis'a z procedurą Dunn'a + - p < 0,05

[a] Na końcu okresu ciąży lub laktacji. W grupach kontrolnych podaje się wartości średnie w grupie. W grupach badanych podaje się różnice w porównaniu z kontrolą wyrażone w procentach. Obliczenie istotności statystycznej należy wykonać na podstawie rzeczywistych wyników (a nie na podstawie różnic wyrażonych w procentach).

[b] Z badania nr 97227.

Przykład

2.6.7.14. Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa		**(cd.)**		**Nr badania:** 95201	
Dawka dobowa (mg/kg)		**0 (kontrola)**	**7,5**	**75**	**750**
F_1 mioty:	Liczba badanych miotów	23	21	22	15
	Średnia liczba noworodków/miot	13,6	13,8	14,9	$11,2^{++}$
(przed odsądzeniem)	Średnia liczba żywych noworodków/miot	13,5	13,8	14,6	$9,4^{++}$
	Średnia liczba martwych noworodków/miot	0,1	0,0	0,3	$1,8^{+}$
	Przeżycie pourodzeniowe do 4. dnia	-	-	-	-
	Przeżycie pourodzeniowe do odsądzenia	-	-	-	-
	Zmiana masy ciała noworodków[a] (g)	60	58	62	53*
	Stosunek płci noworodków (% samców)	51	53	49	51
	Objawy kliniczne u noworodków	-	-	-	-
	Wyniki sekcji noworodków	-	-	-	-
F_1 samce:	Liczba badanych samców	23	21	22	15

	Liczba padnięć/uśmierconych ze względów etycznych	-	-	-	-
(po odsądzeniu)	Obserwacje kliniczne:	-	-	-	-
	Wyniki sekcji	-	-	-	-
	Zmiana masy ciała[b] (g)	200	195	195	186*
	Spożycie paszy (%[b])	15 g	0	0	- 11*
	Odwiedzenie napletka	-	-	-	-
	Funkcje czuciowe	-	-	-	-
	Aktywność mchowa	-	-	-	-
	Uczenie się i zapamiętywanie	-	-	-	-
	Średnia liczba dni przed kojarzeniem	2,4	3,3	2,9	3,5
	Liczba samców kojarzonych	23	21	21	23
	Liczba samców płodnych	23	21	19	20

- brak dodatkowych obserwacji. + łagodna ++ średnie +++ znaczne

Test Dunnett'a: * - p < 0,05 ** - p < 0,01

Test Kruskal-Wallis'a z procedurą Dunn'a * - p < 0,05 ** - p < 0,01

[a] Od urodzenia do odsądzenia.

[b] Od odsadzenia do czasu kojarzenia. W grupach kontrolnych podaje się wartości średnie w grupie. W grupach badanych podaje się różnice w porównaniu z kontrolą wyrażone w procentach. Obliczenie istotności statystycznej należy wykonać na podstawie rzeczywistych wyników (a nie na podstawie różnic wyrażonych w procentach).

Przykład

2.6.7.14. Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa		**(cd.)**		**Nr badania:** 95201	
Dawka dobowa (mg/kg)		**0 (kontrola)**	**7,5**	**75**	**750**
F_1 samice:	Liczba badanych samic	23	21	22	23
	Liczba padnięć/uśmierconych ze względów etycznych	0	1	0	0
(po odsądzeniu)	Obserwacje kliniczne:	-	-	-	-
	Wyniki sekcji	-	-	-	-
	Zmiana masy ciała przed kojarzeniem[a] (g)	226	230	235	196
	Zmiana masy ciała w ciąży (g)	153	160	144	158
	Spożycie paszy przed kojarzeniem (%[b])	15 g	0	0	- 13*
	Spożycie paszy w ciąży (%[a])	16g	0	0	0
	Średni wiek drożności pochwy (dni)	-	-	-	-

	Funkcje czuciowe	-	-	-	-
	Aktywność ruchowa	-	-	-	-
	Uczenie się i zapamiętywanie	-	-	-	-
	Średnia liczba dni przed kojarzeniem	2,4	3,3	3,1	3,5
	Liczba samic z nasieniem w pochwie	23	21	21	23
	Średnia liczba ciężarnych samic	23	21	20	21
	Średnia liczba ciałek żółtych	16,4	16,2	15,8	15,5
	Średnia liczba implantacji	15,8	15,2	14,4	14,9
	Średni % strat przedimplantacyjnych	3,8	6,3	12,3	3,7
F_2 mioty:	Średnia liczba żywych zarodków/miot	15,0	14,9	13,6	14,4
	Średnia liczba resorpcji	0,8	0,3	0,8	0,5
	Liczba martwych zarodków	0	0	0	0
	Średni % strat poimplantacyjnych	5,1	2,2	5,2	3,4
	Masa ciała płodów (g)	3,69	3,65	3,75	3,81
	Stosunek płci płodów (% samców)	53	49	54	54
	Wady rozwojowe płodu	-	-	-	-

- brak istotnych spostrzeżeń. + łagodne ++ średnie +++ znaczne

Test Dunnett'a: * - p < 0,05 ** - p < 0,01

[a] Od odsadzenia do czasu kojarzenia.

[b] W okresie po odsadzeniu. W grupach kontrolnych podaje się wartości średnie w grupie. W grupach badanych podaje się różnice w porównaniu z kontrolą wyrażone w procentach. Obliczenie istotności statystycznej należy wykonać na podstawie rzeczywistych wyników (a nie na podstawie różnic wyrażonych w procentach).

Przykład

2.6.7.17. Inne badania toksyczności					**Związek badany:** Kuritol sodowy	
Gatunek/szczep	**Sposób podawania**	**Okres podawania**	**Dawka mg/kg**	**Płeć i liczba/grupa**	**Istotne spostrzeżenia**	**Nr badania**
Właściwości antygenowe						
Świnki morskie	Podskórna	Jeden raz w tygodniu przez 3 tygodnie; test prowokacji 1 tydzień później	0,5 mg	5 M, 5 F	Dodatnia reakcja nadwrażliwości typu opóźnionego o łagodnym nasileniu. Brak objawów biernej anafilaksji skórnej lub ogólnoustrojowej.	97012
Zanieczyszczenia						
Szczury Wistar	Sondą	2 tygodnie	0, 1.000, 2.000	10M, 10F	MM-180801 z dodatkiem zanieczyszczenia - 2%	97025

					izomeru Z; działanie toksyczne porównywalne do MM-180801 bez tego zanieczyszczenia.	

2.7. Podsumowanie kliniczne

Wprowadzenie

Podsumowanie kliniczne powinno przedstawiać szczegółowe, rzeczowe streszczenie wszystkich informacji klinicznych zawartych w CTD. Obejmuje ono dane przedstawione w sprawozdaniach z badań klinicznych ICH E3; dane uzyskane z metaanaliz lub innych analiz w obrębie badania, z których pełne sprawozdania zawarto w Module 5; oraz dane po wprowadzeniu do obrotu produktów leczniczych, które sprzedawano już w innych regionach. Porównania i analizy wyników badań przedstawionych w dokumencie powinny skupiać się na obserwacjach opartych na faktach. Przegląd kliniczny CTD powinien zawierać krytyczną analizę programu badań klinicznych i jego wyników wraz z omówieniem i interpretacją wyników klinicznych, a także z przedstawieniem pozycji badanego produktu leczniczego w grupie produktów leczniczych.

Długość podsumowania klinicznego będzie się istotnie zmieniać w zależności od przekazywanych informacji, bez tabel, liczyć powinna od 50 do 400 stron.

Spis treści

Wprowadzenie

2.7.1. Podsumowanie badań biofarmaceutycznych i odnośnych metod analitycznych

2.7.2. Podsumowanie klinicznych badań farmakologicznych

2.7.3. Podsumowanie skuteczności klinicznej

2.7.4. Podsumowanie bezpieczeństwa klinicznego

2.7.5. Piśmiennictwo

2.7.6. Skrótowe przedstawienie wyników poszczególnych badań

Szczegółowe wytyczne dotyczące punktów poświęconych podsumowaniu badań klinicznych

2.7.1. Podsumowanie badań biofarmaceutycznych i odnośnych metod analitycznych

2.7.1.1. Informacje ogólne i przegląd

W tym punkcie podaje się ogólny obraz przebiegu procesu rozwoju produktu leczniczego, przedstawienie formy dawkowania in vitro i in vivo oraz ogólny sposób postępowania i zasadę tworzenia bazy danych o dostępności biologicznej (BA), porównawczej BA, równoważności biologicznej (BE) oraz profilu uwalniania substancji czynnej in vitro. Przytacza się wszelkie wytyczne lub piśmiennictwo wykorzystywane podczas planowania i przeprowadzania badań. W tym punkcie przedstawia się również przegląd stosowanych metod analitycznych ze szczególnym naciskiem na przedstawienie charakterystyki walidacji metody oznaczania zawartości, w szczególności zakres liniowości, czułość, specyficzność oraz kontrolę jakości, w szczególności dokładność i precyzję. W tym punkcie nie umieszcza się szczegółowych informacji o poszczególnych badaniach.

2.7.1.2. Podsumowanie wyników poszczególnych badań

Dostarcza się tabelaryczny wykaz wszystkich badań biofarmaceutycznych, jak w pkt 2.7.1.4. załącznika wraz z opisem odpowiednich cech i wyników każdego istotnego badania, które dostarczyło dane in vitro i in vivo, oraz informacje dotyczące BA i BE.

Opis powinien być zwięzły, taki jak np. abstrakt na potrzeby artykułu prasowego, i zawierać najważniejsze cechy projektu oraz wyniki. Badania podobne można opisywać razem, przedstawiając wyniki poszczególnych badań i zaznaczając wszelkie istotne różnice pomiędzy badaniami. Opisy takie mogą pochodzić z podsumowania ICH E3. Odnośniki lub linki elektroniczne do pełnego sprawozdania z każdego badania zamieszcza się w opisach.

2.7.1.3. Porównanie i analizy wyników badań

W tym punkcie przedstawia się rzeczowe podsumowanie wszystkich badań uwalniania substancji czynnej in vitro, BA i porównawczej BA, przeprowadzonych z substancją czynną lub produktem leczniczym, ze zwróceniem szczególnej uwagi na różnice między wynikami badań. Przegląd ten powinien stanowić

podsumowanie wyników w formie opisowej i tabel, jak pkt 2.7.1.4 i powinien uwzględniać następujące zagadnienia:

1) dowody wpływu zmian postaci i wytwarzania na uwalnianie substancji czynnej in vitro i BA oraz wnioski dotyczące BE; jeżeli wprowadza się zmiany w produkcji lub w postaci produktów leczniczych zawierających złożone substancje czynne, w szczególności białko, można przeprowadzić badania farmakokinetyczne (PK) porównujące ten produkt przed zmianami i po zmianach, aby stwierdzić, czy właściwości PK nie zmieniły się pod wpływem przekształceń tego produktu leczniczego; mimo że badania takie są niekiedy określane jako badania BE, zwykle ich celem nie jest ocena uwalniania substancji czynnej z produktu leczniczego; niemniej badania te przedstawia się w tym punkcie; należy przy tym zauważyć, że same badania PK mogą być niewystarczające do ustalenia podobieństwa między produktami leczniczymi; w wielu przypadkach zalecane mogą być badania farmakodynamiczne (PD) lub badania kliniczne; ponadto, zależnie od okoliczności, potrzebne mogą być dane o antygenowości; wyniki badań innego typu podaje się w odpowiednich częściach dokumentacji;

2) dowody w zakresie wpływu pokarmu na BA i wnioski dotyczące BE w zależności od typu posiłku lub czasu podawania posiłku, jeżeli dotyczą;

3) dowody korelacji między uwalnianiem substancji czynnej in vitro a BA, łącznie z wpływem pH na uwalnianie, oraz wnioski wypływające z charakterystyki uwalniania substancji czynnej;

4) porównawcza biodostępność, wraz z wnioskami na temat BE, dla mocy różnych form dawkowania;

5) porównawcza BA produktów leczniczych wykorzystywanych w badaniu klinicznym - dla badań klinicznych dostarczających istotnych dowodów skuteczności i produktów leczniczych, które mają być wprowadzone do obrotu;

6) źródło i wielkość zaobserwowanej zmienności międzyosobniczej i zmienności wewnątrzosobniczej dla każdego preparatu w porównawczym badaniu BA.

2.7.1.4. Załącznik

Tabele i wykresy umieszcza się w tekście odpowiedniej części, jeżeli poprawia to przejrzystość dokumentu. Długie tabele można umieścić w załączniku na końcu danej części.

Tabele 2.7.1.1 i 2.7.1.2 stanowią przykład formatu tabelarycznego, w którym przedstawia się informacje i wyniki dotyczące, odpowiednio, badań biodostępności i uwalniania substancji czynnej in vitro. Przykłady te obrazują wyniki, jak również typ i projekt badania. Tabele sporządzane w celu przedstawiania wyników badań BE mogą też zawierać średnie wskaźniki - badany/referencyjny - dla Cmax i AUC oraz ich 90% przedział ufności lub aktualnie zalecane metody oceny BE.

Tabele te nie stanowią szablonów, a jedynie ilustrują rodzaj informacji, które wnioskodawca powinien uwzględnić przy projektowaniu tabel do badań biofarmaceutycznych. Wnioskodawcy powinni ponadto zdecydować czy, dla uzyskania większej przejrzystości, informacje i wyniki tych badań będą zaprezentowane w postaci tabel, tekstu czy wykresów (np. najlepszy sposób na prezentowanie wyników to tekst ciągły i rysunki, tabele mogą zostać wykorzystane jako wykaz badań).

2.7.2. Podsumowanie klinicznych badań farmakologicznych

2.7.2.1. Informacje ogólne i przegląd

W tym punkcie przedstawia się ogólny obraz klinicznych badań farmakologicznych. Badania te obejmują badania kliniczne wykonane w celu określenia farmokokinetyki (PK) i farmakodynamiki (PD) u człowieka oraz badania in vitro na ludzkich komórkach, tkankach i pokrewnych materiałach, zwanych dalej "biomateriałami pochodzenia ludzkiego", które są związane z procesami PK. W przypadku szczepionek podaje się dane dotyczące odpowiedzi immunologicznej, potwierdzające wybór dawki, schemat dawkowania i postać produktu końcowego. Zależnie od potrzeb, można również cytować stosowne dane podsumowane w pkt 2.7.1, 2.7.3 i 2.7.4, aby przedstawić kompleksowy obraz sposobu podejścia do zagadnienia i zasady opracowania bazy danych dotyczących PK, PD, związku pomiędzy PK i PD (PK/PD) i dotyczących biomateriałów pochodzenia ludzkiego. Ten punkt nie powinien zawierać szczegółowych informacji o poszczególnych badaniach.

Punkt ten rozpoczyna się od zwięzłego przeglądu badań biomateriałów pochodzenia ludzkiego, które przeprowadzono z myślą o pomocy w interpretacji danych PK i PD. Istotne są badania przenikalności, w szczególności wchłanianie jelitowe, przejście bariery krew-mózg, badania wiązania z białkami, metabolizmu wątrobowego i metabolicznych interakcji między produktami leczniczymi. Po informacjach tych przedstawia

się zwięzły przegląd badań klinicznych przeprowadzonych w celu opisania PK i PD produktu leczniczego, w tym badań zależności PK i PD u osób zdrowych i pacjentów oraz stosowny wpływ czynników wewnętrznych i zewnętrznych na PK i związki między PK i PD (PK/PD). W wytycznej ICH, "E5 Ethnic Factors in the Acceptance of Foreign Data" czynniki mogące wywołać różne reakcje na produkt leczniczy w różnych populacjach zostały podzielone na wewnętrzne czynniki etniczne i zewnętrzne czynniki etniczne. W niniejszej wytycznej kategorie te określa się, odpowiednio, jako czynniki wewnętrzne i zewnętrzne. Opisuje się najistotniejsze aspekty projektu badania i analizy danych, w szczególności wybór dawki pojedynczej lub wielokrotnej, populację badaną, wybór badanych czynników wewnętrznych lub zewnętrznych, wybór PD punktów końcowych, zastosowanie metody tradycyjnej lub populacyjnej w zbieraniu i analizowaniu danych do określenia PK lub PD.

2.7.2.2. Podsumowanie wyników poszczególnych badań

Należy dostarczyć tabelaryczny wykaz wszystkich klinicznych badań farmakologicznych, jak w pkt 2.7.2.5, wraz z opisem odpowiednich cech i wyników każdego istotnego badania, które dostarczyło dane in vitro i in vivo oraz informacje dotyczące PK, PD i PK/PD. Opis powinien być zwięzły i podawać najważniejsze cechy projektu oraz wyniki. Badania podobne opisuje się razem, przedstawiając wyniki poszczególnych badań i zaznaczając wszelkie istotne różnice pomiędzy nimi. Odnośniki lub linki elektroniczne do pełnego sprawozdania z każdego badania zamieszcza się w opisie.

W tym punkcie zamieszcza się streszczenia badań PD lub PK/PD typu dawka-odpowiedź z farmakodynamicznymi punktami końcowymi. W niektórych przypadkach jednak, gdy dobrze kontrolowane badania PD lub PK/PD typu dawka-odpowiedź dostarczają ważnych dowodów skuteczności lub bezpieczeństwa, umieszcza się je, odpowiednio, w pkt 2.7.3 lub pkt 2.7.4 i powołuje się na nie, nie podsumowując ich w tym punkcie.

2.7.2.3. Porównanie i analizy wyników badań

W tym punkcie przedstawia się wyniki wszystkich badań in vitro biomateriałów pochodzenia ludzkiego i badań PK, PD i PK/PD celem opisania PK, PD oraz zależności PK/PD produktu leczniczego. Opisuje się wyniki odnoszące się do zmienności międzyosobniczej i zmienności wewnątrzosobniczej oraz czynniki wewnętrzne i zewnętrzne wpływające na zależności farmakokinetyczne.

W tym punkcie, z reguły wykorzystując tekst i tabele, zamieszcza się rzeczową prezentację wszystkich danych dotyczących:

1) badań metabolizmu produktu leczniczego in vitro i interakcji między produktami leczniczymi in vitro oraz ich znaczenie kliniczne;

2) badań PK u człowieka wraz z obliczeniami parametrów standardowych i źródeł zmienności; uwzględnia się dowody potwierdzające dobór dawki i indywidualizację dawki w docelowej populacji pacjentów oraz w populacjach szczególnych, takich jak dzieci lub pacjenci w wieku podeszłym, a także pacjenci z niewydolnością nerek lub wątroby;

3) porównania PK dawki pojedynczej i dawki wielokrotnej;

4) populacyjnych analiz PK, takich jak wyniki oparte na rzadkim pobieraniu próbek w badaniach dotyczących zmienności międzyosobniczej w PK lub PD substancji czynnych produktu leczniczego, które mogą być spowodowane czynnikami zewnętrznymi lub wewnętrznymi;

5) zależności dawka-odpowiedź lub stężenie-odpowiedź; w omówieniu przedstawia się dowody potwierdzające wybór dawkowania i przerw pomiędzy dawkami, oceniane w istotnych badaniach klinicznych; informacje potwierdzające zalecenia dotyczące dawkowania umieszczone na proponowanej etykiecie należy dodatkowo przedstawić w pkt 2.7.3.4;

6) istotnych niezgodności w bazie danych biomateriałów pochodzenia ludzkiego, PK lub PD;

7) badań PK, które wykonano w celu ustalenia, czy dane kliniczne z badań wykonanych za granicą można ekstrapolować na nowy region - jak ICH E5. Wynik badań i analizy podobieństwa między danymi PK dla różnych regionów i ras podsumowuje się w tym punkcie; badania z wykorzystaniem PD znaczników biologicznych, lecz niewykorzystane do oceny skuteczności klinicznej, mogą być podsumowane w tym punkcie; można w tym celu utworzyć niezależny podpunkt uzupełniający celem streszczenia danych tego typu.

2.7.2.4. Badania szczególne

W tym punkcie przedstawia się badania dostarczające danych szczególnych, dotyczących określonych typów produktów leczniczych. Dla badań immunogenności i innych badań, w których dane mogą być powiązane z danymi dotyczącymi PK, PD, bezpieczeństwa i skuteczności, podaje się wyjaśnienia takich powiązań. Wszelki zaobserwowany lub potencjalny wpływ na PK, PD, bezpieczeństwo lub skuteczność omawia się również w innych odpowiednich częściach podsumowania klinicznego, z odniesieniami do tego punktu. Opisu badań u ludzi, które podejmują określony problem bezpieczeństwa, nie opisuje się w tym punkcie, tylko w pkt 2.7.4.

Przykład 1: Immunogenność

W tym punkcie przedstawia się streszczenie danych dotyczących immunogenności produktów leczniczych białkowych i innych produktów, dla których określono specyficzne reakcje immunologiczne. Dane o immunogenności szczepionek lub innych produktów przeznaczonych do wywoływania specyficznych reakcji immunologicznych zamieszcza się w pkt 2.7.3. Należy zwięźle opisać stosowane metody oznaczania zawartości oraz podsumować informacje o ich wiarygodności (np. czułość, specyficzność, rzetelność). Szczegółowe informacje zawarte we wniosku powinny być opatrzone odpowiednimi odnośnikami.

Dane dotyczące występowania przeciwciał, ich miana, czasu rozpoczęcia i trwania odpowiedzi przedstawia się dla każdego zastosowanego typu testu do badania przeciwciał (np. IgG metodą ELISA, neutralizacja). Podaje się analizę i podsumowanie zależności między tworzeniem przeciwciał a chorobą zasadniczą, jednocześnie przyjmowanymi produktami leczniczymi, dawką, czasem trwania, schematem dawkowania i postacią. W przypadku produktów leczniczych przeznaczonych do podawania długotrwałego, ciągłego analizuje się i podsumowuje wszystkie dane na temat wpływu przerw w leczeniu na właściwości antygenowe.

Szczególne znaczenie ma streszczenie analiz potencjalnych, klinicznie znaczących korelacji związanych z immunogennością, np. ustalenie zakresu, w jakim obecność przeciwciał określonego typu lub miana wydaje się korelować ze zmianami PK, PD, utratą skuteczności, utratą profilu zdarzeń niepożądanych lub pojawieniem się zdarzeń niepożądanych. Szczególną uwagę zwraca się na zdarzenia, które mogą mieć charakter immunologiczny (np. choroba posurowicza) i zdarzenia mogące wynikać z wiązania krzyżowo-reaktywnych substancji endogennych przez przeciwciała przeciwko podanemu produktowi leczniczemu.

Przykład 2: Mikrobiologia kliniczna

Dla produktów leczniczych przeciwko drobnoustrojom lub wirusom badania in vitro opisujące spektrum działania są ważną częścią programu badań dotyczących skuteczności klinicznej. Badania skuteczności klinicznej obejmujące charakterystykę wrażliwości szczepów klinicznych, w ramach określenia skuteczności, opisuje się w pkt 2.7.3. Jednak badania wrażliwości in vitro szczepów bakterii z różnych części świata, nie w kontekście badania skuteczności klinicznej, będą zawarte w tym punkcie.

2.7.2.5. Załącznik

Tabele i wykresy umieszcza się w tekście odpowiednich części, jeżeli poprawia to czytelność dokumentu. Długie tabele można umieścić w załączniku na końcu danej części.

Tabela 2.7.2.1 jest przykładem formatu tabelarycznego służącego prezentowaniu informacji i wyników związanych z badaniami farmakokinetycznych interakcji między produktami leczniczymi. Podobne tabele można sporządzić dla badań PK/PD, badań typu dawka-odpowiedź, badań wpływów na biomateriały pochodzenia ludzkiego oraz populacyjnych badań PK. Tabela ta nie stanowi szablonu. Ilustruje ona rodzaj informacji, którą powinni wziąć pod uwagę sponsorzy przy projektowaniu własnych tabel. Wnioskodawcy powinni zdecydować, jaka forma przedstawienia informacji i wyników klinicznych badań farmakologicznych jest najkorzystniejsza dla ich przejrzystości: tabele, tekst czy wykresy. Jeżeli np. najlepszy sposób na prezentowanie wyników to tekst ciągły i wykresy, tabele mogą zostać wykorzystane jako wykaz badań.

Jeżeli wnioskodawcy projektują tabele dla innych rodzajów klinicznych badań farmakologicznych, takich jak opisano poniżej, powinni uwzględnić zawarcie w nich poniższych kategorii informacji: przykłady te służą jedynie ilustracji, a do sponsora należy decyzja, które informacje przedstawia się.

1) badania metabolizmu z wykorzystaniem biomateriałów pochodzenia ludzkiego: użyte biomateriały, w szczególności mikrosomy, hepatocyty, a także produkty lecznicze o modelowym metabolizmie, szlaki enzymatyczne i procent ich udziału oraz odpowiednie parametry kinetyczne, w szczególności Vmax, Km;

2) badania in vitro interakcji między produktami leczniczymi z wykorzystaniem biomateriałów pochodzenia ludzkiego: dla badań innych produktów leczniczych hamujących nowy produkt leczniczy, opisuje się hamowane metabolity, zaburzone szlaki enzymatyczne, zakres stosowanych stężeń inhibitora, wartości IC50 i Ki oraz

proponowany mechanizm inhibicji; dla badań hamującego wpływu nowego produktu leczniczego na inne produkty lecznicze, opisuje się hamowane produkty lecznicze i metabolity wraz z wyżej wymienionymi informacjami;

3) populacyjne badania PK: badane zmienne współzależne, liczba i rodzaj badanych uczestników lub pacjentów, zbiorcze parametry statystyczne i ostateczne obliczenia średnich parametrów PK, ± odchylenie standardowe.

2.7.3. Podsumowanie skuteczności klinicznej

Dla każdego wskazania przedstawia się odrębną pkt 2.7.3, przy czym ściśle związane wskazania mogą być opisane razem. Składając więcej niż jedną pkt 2.7.3, poszczególne punkty oznacza się jako 2.7.3 zapalenie płuc, 2.7.3 URI itd.

2.7.3.1 Informacje ogólne i przegląd skuteczności klinicznej

W tym punkcie opisuje się program kontrolowanych badań i innych istotnych badań we wniosku, które to badania służyły ocenie skuteczności ściśle powiązanej z przewidywanymi wskazaniami. Wszelkie wyniki tych badań istotne dla oceny bezpieczeństwa omawia się w pkt 2.7.4 Podsumowanie bezpieczeństwa klinicznego.

W tym punkcie należy na początku przedstawić zwięzły przegląd projektu kontrolowanych badań przeprowadzonych w celu oceny skuteczności. Badania te obejmują: badania typu dawka-odpowiedź, porównawczą skuteczność, długotrwałą skuteczność i skuteczność w podgrupach populacji. Omawia się zasadnicze cechy projektu badania, takie jak: randomizacja, zaślepienie, wybór leczenia kontrolnego, wybór populacji pacjentów, nietypowe cechy projektu, takie jak projekty w układzie skrzyżowanym lub projekty z randomizowanym wykluczeniem, stosowanie okresów wprowadzających (run-in), inne cechy stosowanej metodyki, punkty końcowe badania, czas trwania badania oraz wcześniej określone plany analizy wyników badania. Mimo, że ten punkt jest poświęcony głównie badaniom klinicznym, może on zawierać, jeżeli jest to potrzebne, odniesienia do danych nieklinicznych i klinicznych danych farmakologicznych i tworzy w ten sposób kompleksowe podsumowanie badań skuteczności u ludzi. Punkt ten nie powinien zawierać szczegółowych informacji o poszczególnych badaniach.

2.7.3.2. Podsumowanie wyników poszczególnych badań

Przedstawia się tabelaryczną listę wszystkich badań, które dostarczyły (lub miały dostarczyć) informacje dotyczące skuteczności produktu leczniczego (pkt 2.7.3.6) wraz z opisami istotnych badań. Opis powinien być zwięzły i zawierać najważniejsze cechy projektu oraz wyniki. Podobne badania mogą być opisane razem, z zaznaczeniem wyników poszczególnych badań i podkreśleniem wszelkich istotnych różnic między badaniami. Dla badań, które wiele wniosły również do analizy bezpieczeństwa, opisy badań zawierają informacje o zakresie ekspozycji badanych osób na badany produkt leczniczy lub czynnik kontrolny oraz o sposobie zbierania danych o bezpieczeństwie. Opisy te stanowią skrót streszczeń sprawozdań z badań klinicznych (ICH E3). W opisach znajdują się odnośniki lub linki elektroniczne do pełnego sprawozdania z każdego badania.

W tym punkcie znajdują się opisy wszelkich badań pomostowych stosujących kliniczne punkty końcowe, to jest określone badania przeznaczone do oceny możliwości ekstrapolacji pewnych rodzajów zagranicznych danych klinicznych - danych z badań przeprowadzonych w innym regionie na nowy region, jak ICH E5. Przeprowadza się w miarę potrzeby analizę wyników tych badań oraz innych informacji, w szczególności danych z zakresu PK i PD, a także informacji dotyczących możliwości ekstrapolacji wyników skuteczności i bezpieczeństwa z badań zagranicznych - przeprowadzonych w innym regionie. Wnioski z tego typu analiz zapisuje się na początku pkt 2.7.3.3.2. Porównanie wyników skuteczności wszystkich badań, natomiast pełne sprawozdanie z analizy przedstawia się w Module 5.

2.7.3.3. Porównanie i analizy wyników badań

Wykorzystując, w zależności od potrzeby, tekst, rysunki i tabele (pkt 2.7.3.6), w podpunktach pkt 2.7.3.3 podsumowuje się wszystkie dostępne dane opisujące skuteczność produktu leczniczego. Podsumowanie to powinno zawierać analizy wszystkich danych, niezależnie od stopnia ich wykorzystania w formułowaniu wniosków, oraz omówienie, w jakim stopniu wyniki odpowiednich badań wzajemnie się potwierdzają lub nie potwierdzają. Należy podkreślić wszelkie istotne niezgodności danych dotyczących skuteczności oraz zdefiniować wszelkie obszary wymagające dalszych badań.

W tym punkcie wykorzystuje się zwykle dwa typy analiz: porównanie wyników poszczególnych badań i analizę połączonych danych pochodzących z różnych badań. Szczegóły analiz zbyt obszernych, aby mogły być

przedstawione w dokumencie podsumowującym, przedstawia się w odrębnym sprawozdaniu, w pkt 5.3.5.3 Modułu 5.

W tym punkcie podaje się odniesienia do ważnych dowodów z pkt 2.7.2, takich jak dane potwierdzające informacje o dawkowaniu i sposobie podawania zamieszczone na etykiecie. Dane te obejmują zalecaną dawkę i przerwę między dawkami, dowody istotne dla indywidualizacji dawkowania i potwierdzające potrzebę modyfikacji dawek w konkretnych podgrupach, w szczególności u dzieci lub osób w wieku podeszłym, pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek, oraz dane dotyczące zależności odpowiedzi na dawkę lub odpowiedzi na stężenie (PK/PD).

2.7.3.3.1. Badane populacje

Opisuje się demograficzne i inne podstawowe cechy pacjentów uczestniczących we wszystkich badaniach skuteczności. Uwzględnia się następujące informacje:

1) charakterystyka choroby, w szczególności ciężkość i czas trwania, wcześniejsze leczenie uczestników badania oraz kryteria włączenia/wyłączenia z badania;

2) różnice w podstawowych cechach badanych populacji w różnych badaniach lub grupach badań;

3) wszelkie różnice między populacjami ujętymi w podstawowych analizach skuteczności a całkowitą przewidywaną populacją pacjentów otrzymujących produkt leczniczy po wprowadzeniu go do obrotu;

4) oszacowanie liczby pacjentów, którzy zrezygnowali z badań, termin wycofania - określony dzień badania lub wizyty podczas okresu leczenia lub obserwacji - oraz powody zaprzestania uczestnictwa w badaniu.

Pomocna może okazać się tabelaryczna prezentacja zestawień i porównań badanych populacji w poszczególnych badaniach.

2.7.3.3.2. Porównanie wyników skuteczności wszystkich badań

W tym punkcie podsumowuje się wyniki wszelkich badań pomostowych, w których stosowano kliniczne punkty końcowe, to jest określone badania stosowane celem oceny możliwości ekstrapolacji pewnych rodzajów obcych danych klinicznych na nowy region, jak ICH E5. W tym punkcie podsumowuje się analizę podobieństwa skuteczności u uczestników badań w różnych regionach oraz inne informacje mogące potwierdzać ekstrapolację danych dotyczących skuteczności na nowy region. Można stworzyć odrębny podpunkt, w którym podsumowane będą dane tego typu.

Podsumowuje się i porównuje wyniki wszystkich badań mających na celu ocenę skuteczności produktu leczniczego, uwzględniając badania dające wyniki nierozstrzygające lub negatywne. Określa się istotne różnice w projekcie badania, takie jak: punkty końcowe, grupa kontrolna, czas trwania badania, metody statystyczne, populacja chorych i dawka.

Przy porównaniu wyników badań należy zwrócić szczególną uwagę na wcześniej określone pierwotne punkty końcowe. Jednakże, jeżeli pierwotne punkty końcowe dotyczyły w różnych badaniach skuteczności różnych zmiennych lub punktów czasowych, może być pomocne przedstawienie porównań między badaniami, dotyczących ważnych danych uzyskanych we wszystkich badaniach. Istotne wyniki badań w zależności od czasu można przedstawić w formie wykresu. Dla ułatwienia interpretacji wyników przedstawia się przedziały ufności dla efektów leczenia. Jeżeli wykazano różnice między placebo a badanymi produktami leczniczymi w odchyleniu od wartości wyjściowej, wartości wyjściowe i stopień działania we wszystkich leczonych grupach, łącznie z grupą placebo i grupą z aktywną kontrolą, jeżeli były stosowane, przedstawia się w formie tabeli lub opisowej dołączonej do rysunku. Jeżeli celem aktywnej kontroli w badaniu było wykazanie, że produkt leczniczy jest tak samo skuteczny lub nie mniej skuteczny, podaje się różnicę lub wskaźnik wyników dla metody leczenia wraz z przedziałem ufności. Wyniki ocenia się, stosując wcześniej zdefiniowane kryteria określające, czy produkt leczniczy jest tak samo skuteczny lub nie mniej skuteczny, podając jednocześnie uzasadnienie kryteriów oraz przedstawiając dowody na stwierdzenie, że w badaniu (badaniach) zastosowano odpowiednio czułą metodę, jak ICH E10.

Należy wyznaczyć i omówić istotne różnice między wynikami badań o podobnym projekcie oraz porównać te czynniki w poszczególnych badaniach, które mogły przyczynić się do różnic w wynikach.

Jeżeli przeprowadza się metaanalizę badań klinicznych, należy sprecyzować, czy analiza ta jest wykonywana zgodnie z wcześniej przedstawionym protokołem, czy jest prowadzona post hoc. Opisuje się wszelkie różnice w projektach badań, populacjach lub pomiarach skuteczności stosowanych w badaniach, aby umożliwić ocenę adekwatności i poprawności wyników i wniosków, jak wytyczna ICH: ICH Guideline statistical principles for

clinical trials (ICH E9), zwana dalej "ICH E9". Szczegółowy opis metodologii i wyników metaanalizy zwykle wymaga osobnego sprawozdania - pkt 5.3.5.3 Modułu 5.

2.7.3.3.3. Porównanie wyników w subpopulacjach

W tym punkcie podsumowuje się wyniki poszczególnych badań lub ogólne analizy skuteczności. Celem tych porównań powinno być wykazanie, czy spodziewane działanie lecznicze zaobserwowano we wszystkich badanych subpopulacjach, a szczególnie w tych, które wymagają zwiększonej uwagi. Porównania mogą uwydatnić widoczne różnice w skuteczności, które wymagają dalszych badań i omówienia. Należy jednakże zdawać sobie sprawę z ograniczonych możliwości analiz (ICH E9), pamiętając, że ich celem nie jest stworzenie podstawy dla konkretnych twierdzeń ani też próba wzmocnienia dowodów na skuteczność w sytuacjach, gdy ogólne wyniki są niezadowalające.

Biorąc pod uwagę ograniczoną wielkość prób w poszczególnych badaniach, przeprowadza się analizy porównawcze wielu badań, oceniające wpływ na skuteczność głównych czynników demograficznych: wieku, płci i rasy oraz innych z góry określonych lub powiązanych czynników wewnętrznych i zewnętrznych, w szczególności ciężkości choroby, wcześniejszego leczenia, współistniejącej choroby, jednocześnie przyjmowanych produktów leczniczych, alkoholu, tytoniu, masy ciała. Czynniki wzbudzające szczególne zainteresowanie mogą wynikać z kwestii ogólnych, w szczególności dotyczących osób w wieku podeszłym, lub wybranych zagadnień związanych z farmakologią produktu leczniczego bądź pojawiających się podczas wcześniejszego procesu rozwoju produktu leczniczego. Skuteczność w populacji dziecięcej należy analizować rutynowo we wnioskach dotyczących proponowanego wskazania u dzieci. Jeżeli wykonywane są szerokie, szczegółowe analizy skuteczności to, zależnie od rozmiarów zbioru danych, mogą one być umieszczone w Module 5 razem z wynikami analiz przedstawionymi w tym miejscu.

2.7.3.4. Analiza informacji klinicznych dotyczących zaleceń dawkowania

W tym punkcie przedstawia się kompleksowe podsumowanie i analizę wszystkich danych dotyczących zależności skuteczności od odpowiedzi na dawkę lub odpowiedzi na stężenie we krwi, łącznie z zależnościami między dawką a stężeniem we krwi, a przez to wpływających na dobór dawki i przerwy między dawkami. Można podać tutaj odnośniki do stosownych danych z badań nieklinicznych. Należy także podsumować odpowiednie dane z badań farmakokinetycznych i innych klinicznych badań farmakologicznych, a także kontrolowane i niekontrolowane badania kliniczne, w celu zilustrowania zależności dawka-odpowiedź i stężenie we krwi-odpowiedź. Dla badań farmakokinetycznych i farmakodynamicznych, z których dane zostały podsumowane w pkt 2.7.2.2, można wykorzystać te dane w podsumowaniu, podając odniesienia do podsumowań w pkt 2.7.2.2, bez konieczności ich powtarzania.

Interpretację sposobu, w jaki dane te potwierdzają określone zalecenia dawkowania, przedstawia się w przeglądzie klinicznym, natomiast w tym miejscu podsumowuje się wyniki poszczególnych badań i wszelkie analizy przekrojowe badań, które będą wykorzystane do uzasadnienia zaleceń dotyczących dawkowania, takich jak: zalecane dawki początkowe i maksymalne, metoda miareczkowania dawki i inne wskazówki związane z indywidualnym doborem dawkowania. Opisuje się wszystkie odnotowane odchylenia od względnie prostych zależności typu dawka-odpowiedź lub stężenie we krwi-odpowiedź, spowodowane nieliniowością farmakokinetyki, opóźnionym działaniem, tolerancją, indukcją enzymów itp.

Opisuje się wszystkie dowody na istnienie różnic w zależnościach dawka-odpowiedź wynikające z wieku, płci, rasy, choroby lub innych czynników. Należy ponadto omówić wszystkie dowody na występowanie odmiennych reakcji farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych bądź przedstawić odnośniki do omówień w pkt 2.7.2, a także opisać sposoby, jak tych różnic poszukiwano, nawet jeżeli żadnych nie znaleziono - określone badania subpopulacji, analiza wyników skuteczności w podgrupach lub oznaczanie stężenia badanego produktu leczniczego we krwi.

2.7.3.5. Trwałość skuteczności lub efekty tolerancji

Podsumowuje się dostępne informacje o trwałości skuteczności w czasie oraz podaje liczbę pacjentów, w których przypadku są dostępne długoterminowe dane dotyczące skuteczności, a także długość ekspozycji na działanie produktu leczniczego. Należy też przedstawić wszelkie dowody tolerancji - utrata działania terapeutycznego w miarę upływu czasu. Przydatne może być zbadanie zauważalnych związków między zmianami dawki w czasie a długotrwałą skutecznością.

Należy skupić się na analizie badań kontrolowanych, zaprojektowanych w celu gromadzenia danych na temat skuteczności długoterminowej, które to badania powinny być wyraźnie oddzielone od innych, mniej rygorystycznych badań, takich jak otwarte, szerokie badania. Rozróżnienie to dotyczy także konkretnych badań zaprojektowanych w celu oceny efektu tolerancji i odstawienia. Dane dotyczące efektu odstawienia i efektu z odbicia, związane z bezpieczeństwem produktu leczniczego, przedstawia się w pkt poświęconym bezpieczeństwu, jak pkt 2.7.4.

W klinicznych badaniach skuteczności długoterminowej należy rozpatrzyć wpływ na ocenę wyników przedwczesnego przerwania terapii lub przejścia na inne modele terapii. Kwestie te mogą być też istotne dla klinicznych badań krótkoterminowych i należy zwrócić na nie uwagę przy omawianiu wyników tych prób, jeżeli jest to przydatne.

2.7.3.6. Załącznik

Tabele i rysunki należy włączyć do tekstu odpowiednich części, gdy zwiększają one czytelność dokumentu. Długie tabele można umieścić w załączniku na końcu danej części.

Tabele powinny przedstawiać wszystkie badania dotyczące oceny skuteczności, włącznie z tymi, które przerwano lub których nie zakończono, które nie wykazały skuteczności z jakiegoś powodu, dostępnymi tylko w formie publikacji, badaniami opisanymi w pełnych sprawozdaniach technicznych (ICH E3) oraz opisanymi w sprawozdaniach skróconych. Tabele powinny przedstawiać najistotniejsze wyniki tych badań. Należy jednak zauważyć, że niezaplanowane, prowizoryczne analizy trwających badań nie są potrzebne ani zalecane. Jeżeli dokumentacja wniosku obejmującego więcej niż jedno wskazanie zawiera więcej niż jeden pkt 2.7.3, do każdej części należy dołączyć osobny załącznik z tabelami.

Przedstawiono tu przykładowe tabele dla produktu leczniczego przeciw nadciśnieniu tętniczemu, lecz przykłady te nie są odpowiednie dla każdego wniosku. Ogólnie, wnioski muszą zawierać tabele i rysunki opracowane specjalnie dla danej klasy produktu leczniczego i przeprowadzonych badań.

Tabela 2.7.3.1. Opis klinicznych badań skuteczności i bezpieczeństwa

Tabela 2.7.3.2. Wyniki badań skuteczności

2.7.4. Podsumowanie bezpieczeństwa klinicznego

Punkt ten powinien zawierać podsumowanie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego w docelowej populacji chorych, łączące w sobie sprawozdania z poszczególnych badań klinicznych, jak i inne stosowne sprawozdania, w szczególności zintegrowane analizy bezpieczeństwa rutynowo składane w niektórych regionach.

Prezentację danych dotyczących bezpieczeństwa można rozpatrywać na trzech poziomach (ICH E3):

1) należy przeanalizować stopień ekspozycji (dawka, czas trwania, liczba pacjentów, rodzaj pacjentów) w celu określenia stopnia, w jakim bezpieczeństwo może być oceniane w oparciu o bazę danych;

2) przedstawia się i sklasyfikuje najczęstsze zdarzenia niepożądane i odchylenia w badaniach laboratoryjnych oraz podsumowuje ich występowanie;

3) przedstawia się ciężkie zdarzenia niepożądane (zdefiniowane w wytycznej ICH: ICH Guideline clinical safety data management: Definitions and standards for expedited reporting (ICH E2A), zwanej dalej "ICH E2A" oraz inne istotne zdarzenia niepożądane (zdefiniowane w ICH E3) i podsumowuje ich występowanie; zdarzenia te należy analizować pod względem częstotliwości, szczególnie dla produktów leczniczych, które mogą być przyjmowane w sposób przewlekły.

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego, opisany na podstawie analizy wszystkich klinicznych danych o bezpieczeństwie, przedstawia się w sposób szczegółowy, przejrzysty i obiektywny, stosując tabele i rysunki.

2.7.4.1. Ekspozycja na produkt leczniczy

2.7.4.1.1. Plan ogólnej oceny bezpieczeństwa i opisy badań bezpieczeństwa

Podaje się krótki opis planu ogólnej oceny bezpieczeństwa stosowania produktu, z uwzględnieniem wszelkich szczególnych zagadnień i obserwacji dotyczących danych nieklinicznych, skutków natury farmakologicznej oraz źródeł danych dotyczących bezpieczeństwa - kontrolowane badania kliniczne, badania otwarte itp. Należy zwykle przedstawić wykaz w formie tabeli wszystkich, odpowiednio pogrupowanych, badań klinicznych, które dostarczyły informacji o bezpieczeństwie, jak pkt 2.7.4.7. Oprócz badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo oraz badań niekontrolowanych, z których uzyskuje się informacje o bezpieczeństwie, w punkcie tym zamieszcza się również badania dotyczące szczególnych problemów bezpieczeństwa. Jako przykład można

podać badania porównujące częstość danego zdarzenia niepożądanego w dwóch sposobach leczenia, oceniające bezpieczeństwo w określonych podgrupach demograficznych, oceniające efekt odstawienia lub efekt z odbicia, bądź określone zdarzenia niepożądane, w tym sedacja, wpływ na funkcje seksualne, wpływ na prowadzenie pojazdów oraz brak zdarzeń niepożądanych w określonej grupie. Badania dotyczące innych wskazań, w których nie wystąpiono o wydanie zezwolenia, a także badania trwające, przedstawia się w tym miejscu, jeżeli mają one znaczenie dla analizy bezpieczeństwa.

Przedstawia się tu opisy takich badań, przy czym opisy badań dostarczających danych zarówno o skuteczności, jak i o bezpieczeństwie przedstawia się w pkt 2.7.3.2, podając w tej części odnośniki do nich. Opisy powinny być na tyle szczegółowe, aby umożliwić recenzentowi zrozumienie ekspozycji osób uczestniczących w badaniu na działanie badanego produktu leczniczego lub czynnika kontrolnego oraz sposobu gromadzenia danych o bezpieczeństwie, w tym stosowanych metod i stopnia monitorowania bezpieczeństwa osób uczestniczących w poszczególnych badaniach. Jeżeli pewnych badań nie analizuje się osobno, lecz przeprowadza dla nich wspólną analizę bezpieczeństwa, należy to zaznaczyć i można wówczas przedstawić jeden opis.

2.7.4.1.2. Ogólny zakres ekspozycji

Należy sporządzić tabelę, jak na przykład w pkt 2.7.4.7, i odpowiedni tekst podsumowujący ogólny zakres ekspozycji na produkt leczniczy na wszystkich etapach programu badań klinicznych. W tabeli podaje się liczbę osób poddanych działaniu produktu leczniczego w badaniach różnych typów i w różnych dawkach, przy sposobach podawania oraz w różnym czasie ekspozycji. Jeżeli stosowano dużą liczbę różnych dawek lub czasu leczenia, uporządkowuje się je w sposób odpowiedni dla danego produktu leczniczego. Dla danej dawki lub zakresu dawek czas trwania ekspozycji przedstawia się według liczby osób poddawanych leczeniu w określonych przedziałach czasu, na przykład 1 dzień lub krócej, 2 dni do 1 tygodnia, 1 tydzień do 1 miesiąca, 1 miesiąc do 6 miesięcy, 6 miesięcy do 1 roku, dłużej niż 1 rok (ICH E3). Dla pewnych wniosków ważne może być wskazanie podgrup i grup diagnostycznych otrzymujących określone jednoczesne leczenie uważane za szczególnie istotne dla oceny bezpieczeństwa w przewidywanym zastosowaniu produktu leczniczego.

Wielkości dawki zastosowanej u poszczególnych uczestników mogą oznaczać maksymalną dawkę otrzymaną przez uczestnika, dawkę o najdłuższym czasie przyjmowania i średnią dawkę dobową, zależnie od sytuacji. W pewnych przypadkach odpowiednia może być dawka skumulowana. Dawkowanie można opisać jako rzeczywistą dawkę dobową lub w mg/kg albo w mg/m^2, zależnie od okoliczności. Jeżeli dostępne są dane o stężeniu produktu leczniczego, w szczególności o stężeniu w czasie wystąpienia zdarzenia niepożądanego, maksymalnym stężeniu w osoczu, polu pod krzywą, dane te mogą być pomocne w przypadku poszczególnych uczestników dla oceny korelacji z działaniami niepożądanymi lub odchyleniami w wynikach badań laboratoryjnych.

Zakłada się, że wszystkie osoby, które zgłosiły się i otrzymały przynajmniej jedną dawkę produktu leczniczego, są ujęte w analizie bezpieczeństwa. Jeżeli tak nie jest, jest wymagane wyjaśnienie.

2.7.4.1.3. Demograficzne i inne cechy populacji badanej

Przedstawia się tabelę podsumowującą cechy demograficzne (tabela 2.7.4.2) populacji poddanej działaniu produktu leczniczego podczas procesu jego rozwoju. Wybór przedziałów wiekowych powinien uwzględniać kwestie omówione w ICH E7 i ICH E11. Jeżeli względna ekspozycja grup demograficznych w próbach kontrolowanych różniła się od ogólnej ekspozycji, może być pomocne przygotowanie osobnych tabel.

Ponadto, w jednej lub kilku tabelach przedstawia się istotne cechy populacji badanej oraz podaje liczbę badanych o cechach szczególnych. Cechy te mogą obejmować takie cechy:

1) ciężkość choroby;

2) hospitalizacja;

3) upośledzona funkcja nerek;

4) współistniejące choroby;

5) jednoczesne stosowanie określonych produktów leczniczych;

6) położenie geograficzne.

Jeżeli cechy te rozkładają się inaczej w badaniach kontrolowanych w stosunku do całej bazy danych, sporządza się tabele dla obydwu grup danych.

Tekst towarzyszący tabeli (tabelom) powinien uwzględniać wszelkie dysproporcje między produktem leczniczym badanym a placebo lub produktem leczniczym porównawczym w odniesieniu do którejkolwiek z

powyższych cech demograficznych, szczególnie jeżeli dysproporcje te mogłyby spowodować różnice w wynikach w zakresie bezpieczeństwa.

Jeżeli określone osoby były wyłączone z badań z powodu współistniejącej choroby, ciężkości choroby, jednocześnie stosowanego leczenia, należy to zaznaczyć.

Dla każdego wskazania należy przygotować osobne tabele demograficzne, przy czym blisko związane wskazania mogą być opisane razem, jeżeli cechy osób uczestniczących w badaniach pozwalają uznać ryzyko za jednakowe.

2.7.4.2. Zdarzenia niepożądane

2.7.4.2.1. Analiza zdarzeń niepożądanych

Dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych przedstawia się w tekście oraz tabelach. Tekst należy zamieszczać w odpowiednich podpunktach pkt 2.7.4.2.1, natomiast tabele, które nie zostały uwzględnione w tekście, zamieszcza się w pkt 2.7.4.7.

Wszystkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły lub nasiliły się po rozpoczęciu leczenia - "objawy podmiotowe i przedmiotowe", zdarzenia niepożądane niewystępujące na początku leczenia oraz te, które występowały na początku leczenia, ale uległy nasileniu - przedstawia się w tabelach, które powinny zawierać wykaz wszystkich zdarzeń, liczbę uczestników badania, u których dane zdarzenie wystąpiło, oraz częstość występowania u pacjentów leczonych danym produktem leczniczym w trakcie badania w porównaniu z produktami leczniczymi porównawczymi oraz z placebo. Tabele takie mogą zawierać również wyniki dla każdej dawki oraz mogą być modyfikowane w celu przedstawienia, na przykład zdarzeń niepożądanych pod kątem częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, czasu wystąpienia od rozpoczęcia terapii oraz oceny związku przyczynowego z danym produktem leczniczym.

Jeżeli większość danych dotyczących bezpieczeństwa pochodzi z niewielkiej liczby badań, w szczególności z jednego lub dwóch badań, lub jeżeli do badań zostały włączone różniące się w znacznym stopniu populacje pacjentów, odpowiednie jest przedstawienie danych według badań. W przypadku gdy dane dotyczące ekspozycji nie pochodzą z małej liczby badań, grupuje się badania i łączy wyniki w celu poprawy dokładności obliczeń i zwiększenia czułości wykrywania różnic.

Kompilacja danych dotyczących bezpieczeństwa z różnych badań często bywa przydatna, lecz należy zachować przy tym ostrożność, ponieważ w niektórych przypadkach interpretacja może okazać się trudna, a kompilacja danych może spowodować zatarcie rzeczywistych różnic. W tych przypadkach, w których różnice są oczywiste, lepiej będzie przedstawiać dane według badań. Uwzględnia się następujące kwestie:

1) najbardziej odpowiednie jest łączenie danych z podobnie zaprojektowanych badań, w szczególności pod względem dawki, czasu trwania, metod określania zdarzeń niepożądanych oraz populacji;

2) jeżeli występowanie określonego zdarzenia niepożądanego różni się znacznie w poszczególnych badaniach danej grupy, obliczenie łączne dostarcza mniej informacji;

3) każde badanie o nietypowym profilu zdarzeń niepożądanych przedstawia się oddzielnie;

4) odpowiedni zakres analizy zależy od ciężkości zdarzenia niepożądanego oraz od potwierdzenia związku przyczynowego z podawanym produktem leczniczym; różnice w częstości występowania związanych z podawaniem produktu leczniczego ciężkich działań niepożądanych lub działań niepożądanych wymagających odstawienia produktu leczniczego bądź modyfikacji dawki wymagają bardziej szczegółowej analizy, podczas gdy częstość występowania innych zdarzeń niepożądanych takiej analizy nie wymaga;

5) analiza, u których uczestników badania występują wartości badań laboratoryjnych odbiegające w znacznym stopniu od normy ("przypadki izolowane") może być przydatna przy identyfikacji podgrup osób szczególnie narażonych na wystąpienie poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

Grupy badań, które wykorzystuje się w łącznych analizach bezpieczeństwa, obejmują:

1) wszystkie badania kontrolowane lub podgrupy badań kontrolowanych, w tym wszystkie badania kontrolowane placebo, badania z jakąkolwiek pozytywną grupą kontrolną, badania z określoną, pozytywną grupą kontrolną i badania dotyczące poszczególnych wskazań, zatem przeprowadzone w różnych populacjach; grupy te są uważane za najlepsze źródło informacji o częstszych zdarzeniach niepożądanych oraz pozwalają odróżnić zdarzenia niepożądane związane z produktem leczniczym od zdarzeń niepożądanych spontanicznych; należy porównać częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupach badanych oraz w grupach kontrolnych;

2) wszystkie badania, z wyłączeniem krótkoterminowych badań u zdrowych ochotników; grupa ta jest najbardziej przydatna do oceny zdarzeń rzadziej występujących;

3) wszystkie badania, w których stosowano określoną dawkę, schemat dawkowania lub jednoczesne, określone leczenie;

4) badania, w których informacje o zdarzeniach niepożądanych są uzyskiwane z listy kontrolnej lub bezpośredniego wywiadu, oraz badania, w których zdarzenia niepożądane są zgłaszane dobrowolnie;

5) grupy badań według regionu.

Prawie zawsze jest przydatne utworzenie pierwszych dwóch podgrup; pozostałe podgrupy powinny być zróżnicowane w zależności od rodzaju produktu leczniczego oraz zweryfikowane z uwzględnieniem wyników poszczególnych badań. Niezależnie od zastosowanych metod, należy pamiętać, że tak jak w przypadku wyników pojedynczych badań każda ocena liczbowa jest często tylko przybliżeniem wartości rzeczywistej.

W przypadku podjęcia decyzji o łączeniu danych z kilku badań, przedstawia się uzasadnienie wyboru metody łączenia. Powszechne jest łączenie zdarzeń z licznika z mianownikami wybranych badań. Dostępne są również inne metody łączenia wyników z różnych badań, na przykład ocena danych z badań w zależności od wielkości badania lub przeciwnie do ich zmienności.

Jeżeli między badaniami klinicznymi występują istotne różnice w częstości występowania zdarzeń niepożądanych, podaje się te różnice i opisuje możliwe przyczyny ich występowania, w szczególności różnice odnoszące się do badań w poszczególnych populacjach, różnice dotyczące dawki, różnice odnośnie do metod zbierania danych dotyczących zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenia niepożądane opisuje się w sposób podany w indywidualnym sprawozdaniu z badania (ICH E3). Przy łączeniu danych pochodzących z wielu badań jest ważne, aby przy opisie zdarzeń używać znormalizowanych terminów i stosować dla terminów o charakterze synonimów jedno wybrane określenie. W tym celu można wykorzystać standardowy słownik, przy czym należy posługiwać się terminologią przyjętą w słowniku terminów medycznych Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), zwanym dalej "MedDRA" (wytyczna ICH M1). Do momentu pełnego wdrożenia terminologii słownika MedDRA można korzystać z innych słowników, ale podaje się, z jakich. Przedstawia się częstość występowania wybranych terminów oraz odpowiednio zdefiniowanych grup. Analiza, które zdarzenia niepożądane spowodowały zmianę terapii - odstawienie produktu leczniczego, zmiana dawki, konieczność dodatkowej terapii - może być pomocna w ocenie znaczenia klinicznego takich zdarzeń. Dane te można dodać do tabel przedstawiających częstość występowania zdarzeń niepożądanych lub przedstawić w oddzielnych tabelach. Ogólna częstość odstawienia produktu leczniczego według badań może być pomocna, przy czym należy też wyszczególnić w oddzielnej tabeli konkretne zdarzenia niepożądane prowadzące do odstawienia produktu leczniczego. Wybrane terminy należy grupować zgodnie z terminologią przyjętą dla całego systemu i porządkować według malejącej częstotliwości występowania.

2.7.4.2.1.1. Częste zdarzenia niepożądane

Tabelaryczne przedstawienie częstości występowania zdarzeń niepożądanych, jak w pkt 2.7.4.7 Załącznik, należy wykorzystać do porównania częstości występowania zdarzeń niepożądanych w grupie badanej i w grupie kontrolnej. W analizie tej może być pomocne połączenie zdarzeń niepożądanych w poszczególne kategorie w zależności od ciężkości zdarzenia oraz związku z produktem leczniczym, co prowadzi do łatwiejszego porównania odpowiednich grup badanych. Należy zauważyć, że o ile związek kategorii zdarzeń niepożądanych z produktem leczniczym może być uwzględniony, o tyle przedstawienie danych musi obejmować wszystkie zdarzenia niepożądane - niezależnie od tego, w jakim stopniu są one związane bądź niezwiązane z leczeniem. Oceny związku z produktem leczniczym są subiektywne i niespójne, zatem mogą wykluczyć nieoczekiwane zdarzenia niepożądane, które są faktycznie związane z leczeniem. Dodatkowo należy tu przedstawić porównanie częstości występowania zdarzeń niepożądanych w grupach badanych i w grupach kontrolnych w poszczególnych badaniach. Często jest przydatne przedstawienie częstości występowania zdarzeń niepożądanych w wybranych badaniach w formie tabelarycznej, jak w tabeli 2.7.4.4, pkt 2.7.4.7.

Bardziej szczegółowa analiza zdarzeń niepożądanych, które wydają się być związane z produktem leczniczym, w szczególności tych, które obrazują odpowiedź na dawkę lub wyraźną różnicę w częstości między grupą badaną i grupą kontrolną, jest zwykle przydatna dla oceny związku z następującymi czynnikami:

1) dawkowanie;

2) dawka w mg/kg lub w mg/m2;

3) schemat dawkowania;

4) czas trwania leczenia;

5) dawka całkowita;

6) czynniki demograficzne, jak wiek, płeć, rasa;

7) równocześnie stosowane produkty lecznicze;

8) inne parametry wyjściowe, w szczególności czynność nerek;

9) skuteczność leczenia;

10) stężenie produktu leczniczego, jeżeli było oznaczane.

Przydatne może być również podsumowanie wyników badania czasu rozpoczęcia i czasu trwania zdarzeń niepożądanych związanych z produktem leczniczym.

Często nie jest konieczna ścisła analiza statystyczna określonych zdarzeń niepożądanych pod kątem ich związku z wyżej wymienionymi czynnikami. Początkowa analiza i ocena danych może w sposób oczywisty wskazywać na brak dowodów świadczących o, mającym znaczenie kliniczne, związku z czynnikami demograficznymi lub innymi parametrami wyjściowymi. W tym przypadku nie jest potrzebna dalsza analiza wyżej wymienionych, poszczególnych czynników. Co więcej, nie wymaga się przedstawienia wszystkich tego typu analiz w sprawozdaniu. Jeżeli analizy bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego są zbyt obszerne, aby je szczegółowo przedstawić w sprawozdaniu, można zamieścić je w oddzielnym sprawozdaniu w pkt 5.3.5.3 Modułu 5, a w tym miejscu streścić.

W pewnych okolicznościach tabela przeżywalności lub podobne analizy mogą dostarczać więcej informacji niż raportowanie częstości występowania samych zdarzeń niepożądanych.

2.7.4.2.1.2. Zgony

Tabela zamieszczona w pkt 2.7.4.7 powinna zawierać listę wszystkich przypadków zgonów, które wystąpiły podczas badania klinicznego, w tym przypadki zgonów, które wystąpiły krótko po zakończeniu leczenia, na przykład w ciągu 30 dni lub w czasie określonym w protokole badania klinicznego, jak również wszystkie inne przypadki zgonów, które wystąpiły później, ale mogą być wynikiem procesu, który rozpoczął się podczas badania klinicznego. Z listy należy wyłączyć jedynie przypadki zgonów, które, zgodnie z protokołem badania klinicznego, są zdefiniowane jako związane z chorobą podstawową i nie są związane z badanym produktem leczniczym, jak również przypadki zgonów w badaniach, w których wysoka umieralność jest spowodowana na przykład zaawansowanym procesem nowotworowym, lub w badaniach, w których umieralność z powodu choroby jest punktem końcowym badania pierwotnego; wymienione wyżej przypadki zgonów zamieszcza się w indywidualnych sprawozdaniach z badania, zgodnie z ICH E3. Jednakże nawet takie przypadki zgonów należy przeanalizować w grupach porównywanych pod kątem nieoczekiwanych zgonów, a w przypadku stwierdzenia nieoczekiwanych różnic poddać dalszej analizie. Przypadki zgonów należy rozpatrywać indywidualnie i analizować na podstawie częstości występowania w poszczególnych badaniach i odpowiednich grupach badań, z uwzględnieniem zarówno całkowitej umieralności, jak również przyczyny poszczególnych zgonów. Należy ponadto uwzględnić potencjalne związki zgonów z czynnikami wymienionymi w pkt 2.7.4.2.1.1.

Chociaż umieralność z określonej przyczyny może być trudna do określenia, niektóre przypadki zgonów są stosunkowo łatwe do interpretacji. Stąd poszczególne zgony spowodowane przyczynami spodziewanymi w populacji chorych - takimi jak zawał serca i nagły zgon w populacji chorych na dusznicę - nie są uważane za istotne, lecz nawet jeden zgon z powodu arytmii związanej z wydłużeniem odstępu QT, anemii aplastycznej lub uszkodzenia wątroby może dostarczać istotnych informacji. Zaleca się wnikliwą analizę przypadku przed uzasadnieniem nietypowego zgonu współistniejącą chorobą.

2.7.4.2.1.3. Inne ciężkie zdarzenia niepożądane

W tym punkcie przedstawia się streszczenia wszystkich ciężkich zdarzeń niepożądanych - innych niż zgony, w tym ciężkich działań niepożądanych czasowo związanych ze zgonami lub poprzedzających zgony. W tym punkcie przedstawia się ciężkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły po zaprzestaniu stosowania produktu leczniczego. Opis powinien obejmować istotne odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych, nieprawidłowe objawy czynności życiowych oraz nieprawidłowości w badaniu fizykalnym, które, zgodnie z definicjami ICH E2A, uważa się za ciężkie zdarzenia niepożądane. Przedstawia się także wyniki analiz lub ocen ciężkich zdarzeń niepożądanych we wszystkich badaniach. Ciężkie zdarzenia niepożądane należy analizować pod kątem

częstości występowania w czasie, zwłaszcza w odniesieniu do produktów leczniczych, które mogą być stosowane przewlekle. Uwzględnia się potencjalne związki zgonów z czynnikami wymienionymi w pkt 2.7.4.2.1.1.

2.7.4.2.1.4. Inne znaczące zdarzenia niepożądane

Przedstawia się istotne nieprawidłowości w parametrach hematologicznych oraz innych wynikach badań laboratoryjnych - inne niż spełniające definicję zdarzeń ciężkich - oraz wszystkie zdarzenia inne niż opisane jako ciężkie zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do poważnej interwencji, takiej jak przedwczesne przerwanie podawania badanego produktu leczniczego, zmniejszenie dawki lub konieczność istotnego leczenia dodatkowego.

Zdarzenia, które doprowadziły do przedwczesnego zaprzestania podawania badanego produktu leczniczego, stanowią poważny problem w zakresie bezpieczeństwa i zasługują na szczególną uwagę podczas analizy bezpieczeństwa produktu leczniczego z dwóch powodów. Po pierwsze, nawet w przypadku zdarzeń spodziewanych (na podstawie aktywności farmakologicznej), zaprzestanie lub inna zmiana leczenia odzwierciedlają ciężkość i znaczenie zdarzenia, postrzegane przez pacjenta i lekarza. Po drugie, zaprzestanie podawania produktu leczniczego może odzwierciedlać zdarzenie spowodowane przez ten produkt, jeszcze nierozpoznane jako z nim związane. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia uznaje się za potencjalnie związane z produktem leczniczym, nawet jeżeli początkowo tego nie stwierdzono i zdarzenie przypisywano współistniejącej chorobie. Omawia się powody przedwczesnego zaprzestania leczenia i porównuje częstość zaprzestania leczenia w poszczególnych badaniach, a także częstość zaprzestania leczenia w poszczególnych badaniach z częstością odstawienia produktu leczniczego w grupie placebo i w grupie otrzymującej produkt leczniczy. Ponadto, należy dokonać analizy danych pod kątem potencjalnych zależności z czynnikami wymienionymi w pkt 2.7.4.2.1.1.

2.7.4.2.1.5. Analiza zdarzeń niepożądanych według układu narządów lub zespołu chorobowego

Ocena powodów i czynników ryzyka jest często utrudniona w przypadku zgonów, innych ciężkich zdarzeń niepożądanych i istotnych zdarzeń niepożądanych ze względu na fakt, że zdarzenia te występują rzadko. W związku z tym rozpatrywanie powiązanych zdarzeń jako grupy, z włączeniem mniej ważnych zdarzeń o potencjalnie wspólnej patofizjologii, może mieć zasadnicze znaczenie dla zrozumienia profilu bezpieczeństwa. Na przykład, związek między pojedynczym przypadkiem nagłego zgonu a leczeniem może stać się o wiele jaśniejszy, gdy rozpatruje się go w kontekście przypadków omdleń, kołatania serca i bezobjawowych arytmii.

Dlatego też zwykle przedstawia się zdarzenia niepożądane według układu narządów, co umożliwia rozpatrywanie ich w kontekście potencjalnie powiązanych zdarzeń, łącznie z nieprawidłowościami laboratoryjnymi. Takie przedstawienie zdarzeń niepożądanych według układu narządów należy zawrzeć w podpunktach pkt 2.7.4.2.1.5, oznaczonych jako 2.7.4.2.1.5.1, 2.7.4.2.1.5.2 itd. i zawierających w tytule omawiany układ narządów. Listę układów narządów, które uwzględnia się, i sposób grupowania określonych zdarzeń należy dobrać w taki sposób, aby jak najlepiej przedstawić informacje o zdarzeniach niepożądanych dla produktu leczniczego. W przypadku kiedy pewne zdarzenia niepożądane mają tendencję do występowania w zespołach, w szczególności zespół grypopodobny, zespół uwalniania cytokin, sponsor może postanowić, że należy utworzyć podpunkty pkt 2.7.4.2.1.5, które będą dotyczyć zespołów chorobowych, a nie układów narządów.

Tych samych informacji i podsumowań nie należy zazwyczaj powtarzać w więcej niż jednym podpunkcie pkt 2.7.4.2.1. Można natomiast umieścić prezentację podsumowującą w jednym podpunkcie z odsyłaczami do niej w innych podpunktach.

2.7.4.2.2. Opisy

Dla wygody recenzenta, w tym miejscu zamieszcza się odnośniki do poszczególnych opisów zgonów pacjentów, innych ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz innych znaczących zdarzeń niepożądanych uważanych za wymagające szczególnej uwagi ze względu na znaczenie kliniczne - zgodnie z opisem w sprawozdaniach z poszczególnych badań według ICH E3. Opisy powinny być częścią sprawozdań z poszczególnych badań, jeżeli sprawozdania takie istnieją. Jeżeli nie ma sprawozdań z poszczególnych badań (np. jeżeli wiele otwartych badań połączono w formie jednej analizy bezpieczeństwa i nie opisano ich indywidualnie), opisy mogą być umieszczone w Module 5, pkt 5.3.5.3. Opisów nie podaje się w tym miejscu, chyba że skrócony opis jakiegoś zdarzenia zostanie uznany za decydujący dla podsumowania oceny produktu leczniczego.

2.7.4.3. Oceny klinicznych badań laboratoryjnych

W tym punkcie przedstawia się zmiany w schematach badań laboratoryjnych nad stosowaniem produktu leczniczego. Znaczne nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych oraz takie, które wymagały poważnej interwencji klinicznej, przedstawia się w pkt 2.7.4.2.1.3 lub 2.7.4.2.1.4. Jeżeli informacje te zostały podane także w tym punkcie, zamieszcza się wyraźną informację dla recenzenta o ich powtórzeniu. Właściwa ocena wartości laboratoryjnych będzie częściowo zależna od uzyskanych wyników, lecz na ogół przedstawia się też analizę tych wyników, jak opisano poniżej. W każdej analizie przeprowadza się porównanie między grupami leczonymi i kontrolnymi, właściwe w danych okolicznościach i dostosowane do wielkości badania. Ponadto, dla każdej analizy podaje się zakresy norm badań laboratoryjnych (ICH E3). W miarę możliwości wartości laboratoryjne podaje się w standardowych jednostkach międzynarodowych.

Przedstawia się zwięzły przegląd najważniejszych zmian w wartościach laboratoryjnych we wszystkich badaniach klinicznych. Dane laboratoryjne powinny obejmować hematologię, chemię kliniczną, analizę moczu i inne wymagane dane. Każdy parametr należy za każdym razem - przy każdej wizycie - podczas trwania badania opisać na następujących trzech poziomach:

1) tendencja centralna, to jest wartości średnie i mediana dla grupy;

2) zakres wartości i liczba osób z nieprawidłowymi wartościami lub nieprawidłowymi wartościami określonej wielkości, w szczególności dwa razy większe niż górna granica normy, pięć razy większe niż górna granica normy; wybory wymagają wyjaśnienia; gdy dane są zbierane z ośrodków różniących się zakresem norm laboratoryjnych, opisuje się metodologię stosowaną przy łączeniu danych; analizę zmian u poszczególnych osób według grup leczonych można przedstawić na różne sposoby - na przykład tabele zmian, przykłady jak w ICH E3);

3) poszczególne, klinicznie ważne nieprawidłowości, w tym te, które prowadzą do przerwania leczenia, ocenia się znaczenie zmian laboratoryjnych i prawdopodobieństwo związku z leczeniem, w szczególności analizując takie cechy, jak zależność od dawki, zależność od stężenia produktu leczniczego, ustąpienie nieprawidłowości przy kontynuowaniu leczenia, positive dechallenge (czy objawy ustąpiły samoistnie po odstawieniu), positive rechallenge (czy objawy nasiliły się po ponownym podaniu produktu leczniczego) oraz rodzaj jednoczesnego leczenia; należy też uwzględnić potencjalne związki z innymi czynnikami wymienionymi w pkt 2.7.4.2.1.1.

2.7.4.4. Czynności życiowe, badanie lekarskie i inne obserwacje związane z bezpieczeństwem

Sposób przedstawienia obserwacji i porównań w obrębie badania klinicznego dotyczących czynności życiowych (na przykład częstości akcji serca, ciśnienia tętniczego, temperatury, częstości oddechów), masy ciała i innych danych związanych z bezpieczeństwem (na przykład elektrokardiogramów, zdjęć rtg) powinien być podobny jak w przypadku wartości laboratoryjnych. W przypadku potwierdzenia działania produktu leczniczego wskazuje się wszelkie zależności między dawką i odpowiedzią lub stężeniem produktu leczniczego a odpowiedzią bądź związek z poszczególnymi zmiennymi, w szczególności chorobą, czynnikami demograficznymi, równocześnie stosowanym leczeniem. Należy także opisać znaczenie kliniczne danej obserwacji. Szczególnej uwagi wymagają zmiany, które nie zostały ocenione jako zmienne związane ze skutecznością, oraz zmiany uznane za zdarzenia niepożądane. Szczególnej uwagi wymagają badania zaprojektowane w celu oceny określonych zagadnień bezpieczeństwa, w szczególności badania z oceną wydłużenia odstępu QT.

2.7.4.5. Bezpieczeństwo w specjalnych grupach i sytuacjach

2.7.4.5.1. Czynniki wewnętrzne

W tym punkcie należy, na podstawie czynników demograficznych i innych określanych w ICH E5 jako "wewnętrzne czynniki etniczne", podsumować dane dotyczące bezpieczeństwa istotne dla zindywidualizowanego leczenia lub postępowania z pacjentem. Do czynników tych należą: wiek, płeć, wzrost, waga, beztłuszczowa masa ciała, polimorfizm genetyczny, budowa ciała, choroba współistniejąca i zaburzenie czynności narządu. Bezpieczeństwo w populacji pediatrycznej należy zawsze analizować w dokumentacji do wniosków obejmujących zastosowanie u dzieci. Analizę wpływu takich czynników na wyniki bezpieczeństwa przedstawia się w innych punktach, lecz podsumowuje tutaj wraz z danymi farmakokinetycznymi lub innymi informacjami, w szczególności u pacjentów z chorobą nerek lub wątroby. Jeżeli odpowiednio duża liczba pacjentów z określonym współistniejącym stanem chorobowym, takim jak nadciśnienie tętnicze, choroba serca lub cukrzyca, została włączona do badania klinicznego, przeprowadza się analizy celem oceny, czy

współistniejący stan chorobowy miał wpływ na bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego w badaniu klinicznym. W przypadku przeprowadzania analizy takich podgrup podaje się odniesienia do tabel lub opisu zdarzeń niepożądanych.

2.7.4.5.2. Czynniki zewnętrzne

Podsumowuje się dane odnośnie do bezpieczeństwa, dotyczące zindywidualizowanego leczenia lub postępowania z pacjentem na podstawie czynników określanych jako zewnętrzne czynniki etniczne według ICH E5. Są to czynniki związane ze środowiskiem pacjenta. Jako przykład można podać medyczne czynniki środowiskowe, stosowanie innych produktów leczniczych, jak pkt 2.7.4.5.3 - interakcje produktów leczniczych, palenie tytoniu, spożycie alkoholu oraz zwyczaje żywieniowe.

Na przykład, jeżeli rozważa się możliwość potencjalnych interakcji z alkoholem na podstawie profilu metabolicznego, wyników badań, doświadczeń po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu lub informacji o podobnych produktach leczniczych, dane te zamieszcza się w tym miejscu.

2.7.4.5.3. Interakcje produktów leczniczych

Badania potencjalnych interakcji między produktem leczniczym a produktami leczniczymi lub pokarmem opisuje się w podsumowaniu klinicznych badań farmakologicznych, będącym częścią dokumentu CTD - pkt 2.7.2. Potencjalny wpływ takich interakcji na bezpieczeństwo podsumowuje się w tym punkcie, na podstawie obserwacji farmakokinetycznych, farmakodynamicznych lub klinicznych. W tym punkcie prezentuje się wszelkie zaobserwowane zmiany w profilu zdarzeń niepożądanych, zmiany stężenia we krwi uznane za związane z ryzykiem lub zmiany w działaniach produktu leczniczego związane z innym leczeniem.

2.7.4.5.4. Stosowanie w okresie ciąży i laktacji

Przedstawia się wszelkie informacje na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego podczas ciąży lub karmienia piersią, które uzyskano podczas badań klinicznych lub z innych źródeł.

2.7.4.5.5. Przedawkowanie

Wszelkie dostępne informacje kliniczne dotyczące przedawkowania, łącznie z objawami, wyniki badań laboratoryjnych oraz sposób postępowania, leczenie i antidotum, jeżeli są dostępne, podsumowuje się i omawia. Jeżeli są dostępne, przedstawia się informacje o skuteczności określonego antidotum i dializy.

2.7.4.5.6. Nadużywanie produktu leczniczego

Wszystkie odpowiednie badania i informacje dotyczące analizy potencjalnego uzależnienia od nowego produktu leczniczego u zwierząt i ludzi podsumowuje się i zamieszcza się odnośniki do podsumowania nieklinicznego. Określa się populacje pacjentów szczególnie wrażliwych.

2.7.4.5.7. Odstawienie produktu leczniczego i efekt z odbicia

Podsumowuje się w tym punkcie wszelkie informacje lub wyniki badań dotyczące efektu z odbicia. Zdarzenia, które występują lub nasilają się po odstawieniu produktu leczniczego w badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą lub w aktywnej fazie badania, należy przeanalizować pod kątem stwierdzenia, czy wynikają one z odstawienia badanego produktu leczniczego. Szczególnie uwzględnia się badania, których celem była ocena efektu odstawienia oraz efektu z odbicia.

Dane na temat tolerancji podsumowuje się w pkt 2.7.3.5 w podsumowaniu skuteczności klinicznej.

2.7.4.5.8. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn lub zaburzenie sprawności umysłowej

Podsumowuje się dane o bezpieczeństwie związane z wszelkim zaburzeniem czynności zmysłów, koordynacji lub innych czynników, które mogłyby doprowadzić do obniżenia zdolności prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn bądź pogorszyć sprawność umysłową. Są to działania niepożądane opisywane podczas monitorowania bezpieczeństwa, w szczególności senność, oraz określone badania dotyczące oddziaływania na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn bądź też zaburzenie sprawności umysłowej.

2.7.4.6. Dane uzyskane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Jeżeli produkt leczniczy został już wprowadzony do obrotu, podsumowuje się wszystkie dane uzyskane po jego wprowadzeniu, dostępne dla wnioskodawcy - opublikowane i niepublikowane, w tym uaktualniane, okresowe sprawozdania o bezpieczeństwie, jeżeli są dostępne. Okresowe, uaktualniane sprawozdania o bezpieczeństwie włącza się do Modułu 5. Przedstawia się i porządkuje dane odnośnie do liczby osób uczestniczących w badaniu klinicznym, narażonych na wystąpienie zdarzeń niepożądanych, uwzględniając odpowiednio wskazania, dawkowanie, drogę podania, czas trwania leczenia i uwarunkowania związane z położeniem geograficznym.

Opisuje się metodologię zastosowaną do oszacowania liczby tych osób. Przedstawia się szacunkowe dane demograficzne, jeżeli są dostępne z jakiegokolwiek źródła.

W tabeli przedstawia się ciężkie zdarzenia niepożądane, stwierdzone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, włączając w to wszelkie potencjalnie ciężkie interakcje produktu leczniczego.

Wszystkie doniesienia zebrane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu opisuje się w podgrupach.

2.7.4.7. Załącznik

W prezentacjach w formie tabel podsumowuje się istotne wyniki wszystkich badań dotyczących oceny bezpieczeństwa, a w szczególności potwierdzające opis produktu leczniczego.

Tabele i rysunki należy włączyć w tekst odpowiednich części, jeżeli poprawiają one czytelność dokumentu. Długie tabele umieszcza się w załączniku na końcu tego punktu.

Przedstawiono kilka przykładowych tabel, lecz podsumowanie kliniczne zwykle wymaga stosowania tabel i wykresów opracowanych dla określonego produktu leczniczego, grupy produktów leczniczych i wskazań klinicznych.

W pkt 2.7.4.2.1, 2.7.4.2.2.3 i 2.7.4.3 niniejszych wytycznych zamieszczono szersze omówienie treści tabel w części 4.

Tabela 2.7.4.1 Ekspozycja uczestnika badania na działanie produktu leczniczego według średniej dawki dobowej i czasu trwania ekspozycji

Tabela 2.7.4.2 Profil demograficzny pacjentów w badaniach kontrolowanych

Tabela 2.7.4.3 Występowanie zdarzeń niepożądanych w pulowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych z placebo i aktywną kontrolą

Tabela 2.7.4.4 Występowanie zdarzeń niepożądanych w poszczególnych badaniach Tabela 2.7.4.5 Wyłączenia pacjentów według badań: badania kontrolowane

Tabela 2.7.4.6 Wykaz zgonów

2.7.5. Piśmiennictwo

Przedstawia się spis piśmiennictwa cytowanego w podsumowaniu klinicznym. Kopie wszystkich istotnych pozycji piśmiennictwa zamieszcza się w Module 5, pkt 5.4. Piśmiennictwo wskazuje, które źródła znajdują się w Module 5, pkt 5.4. Wszystkie pozycje piśmiennictwa, których nie dołączono, powinny zostać dostarczone na żądanie.

2.7.6. Skrótowe przedstawienie wyników poszczególnych badań

Wytyczna ICH E3 - Struktura i treść sprawozdań z badań klinicznych - zaleca dołączenie streszczenia badania do każdego sprawozdania z badania klinicznego i przedstawia jeden przykład formatu takiego streszczenia.

W tym punkcie zamieszcza się tabelę zatytułowaną "Wykaz badań klinicznych", opisaną w wytycznej do Modułu 5, a następnie streszczenia wszystkich badań klinicznych uporządkowane w tej samej kolejności co sprawozdania z badań w Module 5.

Przygotowuje się jedno streszczenie każdego badania do wykorzystania we wszystkich regionach; to samo streszczenie włącza się do tego punktu oraz przedstawia się jako część sprawozdania z badania klinicznego w Module 5. Streszczenie mieści się w zakresie do 3 stron, lecz w przypadku bardziej złożonych i ważniejszych badań może być dłuższe - do 10 stron. W poszczególnych streszczeniach stosuje się tabele i rysunki dla uzyskania większej przejrzystości.

Tabela 2.7.1.1 Podsumowanie badań biodostępności

Nr ref. badania	Cel badania	Projekt badania	Terapie (dawka, dawkowanie, postać, droga podania) [Oznakowanie produktu leczniczego]	Podmioty (liczba (K/M) typ Wiek: średnia (zakres)	Średnie parametry (+/-odchylenie standardowe)						Sprawozdanie z badania
					C_{max}	T_{max}	AUC	C_{min}	T1/2	Inne	

					(mg/l)	(h)	(mg/l x hr)	(mg/l)	(h)		
192 (Japonia)	Pilotowe badanie względnej BA porównujące wchłanianie 200 mg tabletki produktu leczniczego badanego z 200 mg tabletką produktu leczniczego referencyjnego	Otwarte, randomizowane, skrzyżowane, pojedyncza dawka 200 mg	200 mg tabletka, doustnie [17762] 200 mg tabletka, doustnie [19426]	20 (10/10) zdrowi ochotnicy 27 l. (20-35)	83 ± 2180 ± 32	10,5	217 ± 20223 ± 19		3,12,9		
195 (Japonia)	Porównawcze badanie BA x na czczo i po jedzeniu	Otwarte, randomizowane, skrzyżowane, pojedyncza dawka	200 mg tabletka, [19426]	30(15/15) zdrowi ochotnicy 32 l. (26-50)	83 ± 21120 ± 30	12	217 ± 20350 ± 40				

AUC: AUC_T lub AUC o - Ą

C_{min}: dla badań wielokrotnych dawek

Tabela 2.7.1.2 Podsumowanie badań rozpuszczania in vitro

Nr ref. badania	Oznakowanie produktu leczniczego/ nr serii	Postać	Warunki badania	Liczba jednostek dawkowania	Czas odczytu Średni % rozpuszczenia (zakres)	Sprawozdanie z badania
1821	979-03	25 mg kaps.	Rozpuszczanie: aparat 2 (USP) Prędkość obrotów: 50 obr./min Środowisko/temperatura: woda 37°	12	10 20 30 (min) 42 (32-49) 71 (58-85) 99 (96-100)(%)	

Tabela 2.7.2.1 Podsumowanie badań PK interakcji między produktami leczniczymi

Nr badania/ protokołu	Oznakowanie produktu/serii (NME)	Cel badania	Projekt badania	Liczba uczestników badania rozpoczynających /kończących	ZO/P[3] (wiek: śred	Leczenie	Średnie parametry farmakokinetyczne (% CV) substrat/produkt leczniczy	Średnia wartość[4] Przedz	Położenie

(kraj)				(K/M)	nia, zakres)							iał ufności		
						Substrat	Produkt leczniczy wchodzący w interakcje	C_{max}	T_{max}	AUC	T1/2 CL/kg	C_{max}	AUC	
001 (USA)	19B Seria 0034	Wpływ warfaryny na produkt leczniczy X	Randomizowane, skrzyżowane	(8M/4F)/ (7M/4F)	ZO (34, 20-41)	Produkt leczniczy X 100 mg 2 razy dziennie, x 7 dni	Placebo	45 (18) Φg/ml	2,0(30) h	456 (24) xh/ml	4,25 0,05 (30) h (20) ml/min/kg	1,16 1,01-1,30	1,16 1,03-1,34	
						Produkt leczniczy X 100 mg 2 razy dziennie x 7 dni	Warfaryna 10 mg 4 razy dziennie, x 7 dni	52 (20)Φg/ml	2,1(35) h	530 (27) Φg*h/ml	4,75 0,04 (35) h (22) ml/min/kg			
001 (USA)	19B Seria 0034	Wpływ produktu leczniczego X na warfarynę	Randomizowane, skrzyżowane	(8M/4F)/(7M/4F)	ZO (34, 20-41)	Warfaryna	Placebo	12 (25) Φg/ml	1,5 (30) h	60 (37) Φg*h/ml	40 0,04 (35) h (30) ml/min/kg	1,08 0,92-1,24	1,07 0,92-1,18	
						10 mg 4 razy dziennie x 7 dni								
						Warfaryna 10 mg 4 razy dziennie x	Produkt leczniczy X 100 mg 2 razy	13 (20) Φg/ml	1,45 (27) h	64 (39) Φg*h/ml	42 0,39 (37) h (34) ml/min/kg			

						7 dni	dzienni e, x 7 dni							
002 (UK)	19B2 Seria 0035	Wpływ cymetydyny na produkt leczniczy X	Skrzyżowane podanie jednorazowe	(4M/8F) (4M/8F)	ZO (30, 19-45)	Produkt leczniczy X 50 mg 2 razy dziennie x 5 dni	Placebo	49 (18) Φg/ml	2,1 (30) h	470 (24) Φg*h/ml	4,4 0,05 (30) h (20) ml/min/kg	1,22 1,03-1,40	1,36 1,11-1,53	
						Produkt leczniczy X 50 mg 2 razy dziennie x 5 dni	Cymetydyna 200 mg 2 razy dziennie x 5 dni	60 (10) Φg/ml	2,2 (30) h	640 (24) Φg*h/ml	5,2 0,03 (30) (20) h ml/min/kg			

[3] ZO = zdrowi ochotnicy, P = pacjenci.

[4] Wartość dla substrata przy produkcie leczniczym wchodzącym w interakcję / wartość przy placebo.

Tabela 2.7.3.1 Opis klinicznych badań skuteczności i bezpieczeństwa

Oznakowanie badania	Liczba ośrodków badawczych Miejsca	Początek badania Status uczestnictwa, data łączne uczestnictwo / planowane uczestnictwo	Projekt Typ kontroli	Produkt leczniczy i badanie kontrolne Dawka, droga podania i sposób podawania	Cel badania	Liczba uczestników według rozpoczętego /ukończonego etapu	Czas trwania:	Płeć M/K Średni wiek (Zakres)	Rozpoznanie Kryteria włączenia	Pierwszorzędowe punkty końcowe
PG-2476	1 U.Antarctica	08-94 Ukończone w 04-98 50/50	Randomizowane, podwójnie zaślepione, równoległe Placebo	TP: 30 mg doustnie, 2 razy dziennie Placebo	Skuteczność i bezpieczeństwo	27/24 23/21	4 tygodnie	27/23 38 (20-64)	Łagodne nadciśnienie Ciśnienie rozkurczowe 90-100 skurczowe 150-170	Zmiana wyjściowego ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w 4 tygodniu
PG-2666	4 Związek Lekarzy Florydy	05-98 W trakcie w 05-2001	Randomizowane, otwarte, równoległe	TP:100 mg doustnie, 2	Skuteczność i bezpieczeństwo	34/30 30/28 34/32 28/26	4 tygodnie, następ	66/60 55 (24-68)	Łagodne nadciśnienie skurczo	Zmiana podstawowego ciśnienia skurczoweg

	Smith & Jones CRO	126/400	Placebo i reakcja na dawkę	razy dziennie TP: 50 mg doustnie, 2 razy dziennie TP: 25mg doustnie, 2 razy dziennie Placebo	Skuteczność i bezpieczeństwo		nie 12 tygodni jako otwarte		we 150-170 Ciśnienie rozkurczowe 90-100	o i rozkurczowego w 4 i 12 tygodniu

Tabela 2.7.3.2. Wyniki badań skuteczności

Tabela 2.7.3.2. Wyniki badań skuteczności Tabela 2.7.3.2. Wyniki badań skuteczności badanie	Ramię badania	Liczba uczestników włączonych do badania /którzy ukończyli badanie	Średnie skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi			Pierwszorzędowy punkt końcowy (zmiana wartości ciśnienia skurczowego po odjęciu placebo) w 40. tygodniu	Metody statystyczne / wartość P	Drugorzędowe punkty końcowe (% wartości prawidłowych)** (analiza ITT)	Inne uwagi
PG-2678			Wyjściowe	po 20 tyg.	po 40 tyg.				
	TP: 100 mg doustnie, 2 razy dziennie	34/30	162/96	140/85	138/84	6		88	
	TP: 50 mg doustnie, 2 razy dziennie	30/28	165/97	146/87	146/87	4		78	
	TP: 25 mg doustnie, 2 razy dziennie	34/32	167/96	148/88	148/88	2		50	
	TP: 10 mg doustnie, 2 razy dziennie	26/20	162/95	153/93	153/93	4		20	

	Placebo	28/26	166/97	160/92	159/91			30	

** Wymaga definicji.

Tabela 2.7.4.1. Ekspozycja uczestników badania na działanie produktu leczniczego według średniej dawki dobowej i czasu trwania ekspozycji

Postać dożylna N= Data zakończenia zbierania danych:

Czas trwania (tygodnie)	**Średnia dawka dobowa (mg)**							
	0 < Dawka ≤ 5 mg	5 < Dawka ≤ 10 mg	10 < Dawka ≤ 20 mg	20 < Dawka ≤ 30 mg	30 < Dawka ≤ 0 mg	50 mg < Dawka	Suma (jakakolwiek dawka)	Procent
0 < : ≤ 1								
1 < : ≤ 2								
2 < : ≤ 4								
4 < : ≤ 12								
12 < : ≤ 24								
24 <: ≤ 48								
48 < : ≤ 96								
> 96								
Suma (każdy okres trwania)								
Procent								

Podobne tabele można tworzyć dla medianowej, modalnej i maksymalnej dawki lub dawki przy najdłuższym czasie ekspozycji. Taką samą tabelę można przygotować dla każdej grupy badań i każdej godnej uwagi podgrupy (np. według podziałów wiekowych, płci, czynników etnicznych, współistniejących schorzeń, jednocześnie stosowanych produktów leczniczych lub każdej kombinacji tych czynników).

Dawka może być także wyrażona w mg/kg, mg/m^2 lub jako stężenie w osoczu, jeżeli takie informacje są dostępne.

Tabela 2.7.4.2. Profil demograficzny pacjentów w dniu zakończenia zbierania danych w badaniach kontrolowanych

	Grupy poddane terapii		
	produkt leczniczy badany N =	**placebo N =**	**kontrola aktywna N =**
Wiek (lata) Średnia +/- odchylenie standardowe			
	50 ± 15		

Zakres	20-85		
Grupy			
< 18	N (%)	N (%)	N (%)
18 - 40	N (%)	N (%)	N (%)
40 - 64	N (%)	N (%)	N (%)
65 - 75	N (%)	N (%)	N (%)
> 75	N (%)	N (%)	N (%)
Płeć			
Kobieta	N (%)	N (%)	N (%)
Mężczyzna	N (%)	N (%)	N (%)
Rasa azjatycka	N (%)	N (%)	N (%)
Rasa czarna	N (%)	N (%)	N (%)
Rasa kaukaska	N (%)	N (%)	N (%)
Rasa inna	N (%)	N (%)	N (%)
Inne czynniki			

Tabela 2.7.4.3. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w bazie danych pulowanych, kontrolowanych badań klinicznych z placebo i aktywną kontrolą

Układ organizmu/zdarzenie niepożądane	**Produkt leczniczy badany**			**Placebo**	**Aktywna kontrola 1**	**Aktywna kontrola 2**	
	Wszystkie dawki N=1685	10 mg N=968	20 mg N=717	N=425	20 mg N=653	50 mg N=334	100 mg N=546
Organizm jako całość							
Zawroty głowy	19 (1%)	7 (1%)	12 (2%)	6 (1%)	23 (4%)	1 (<1%)	3 (1%)
Itp.							
Układ sercowo-naczyniowy							
Niedociśnienie ortostatyczne	15 (1%)	10 (1%)	5 (1%)	2 (<1%)	7 (1%)	6 (2%)	12 (2%)
Itp.							
Układ pokarmowy							
Zaparcie							

Tabela 2.7.4.4. Występowanie zdarzeń niepożądanych w poszczególnych badaniach

	Częstość występowania zgłoszona wg leczonych grup							
Układ organizmu/zdarzenie niepożądane	**badanie 95-0403**			**badanie 96-0011**		**badanie 97-0007**		**Badanie 98-0102s**
	produkt leczniczy x 60 mg 2	produkt leczniczy x 30 mg 2	placebo N=100	produkt leczniczy x 60 mg 2	placebo N-495	produkt leczniczy x 60 mg 2	produkt leczniczy x 100 mg	produkt leczniczy x 60 mg 2

	razy dziennie N=104	razy dziennie N=102		razy dziennie N=500		razy dziennie N=200	4 razy dziennie N=200	razy dziennie N=800
Organizm jako całość								
Zawroty głowy	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Itp.	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Układ sercowo-naczyniowy								
Niedociśnienie ortostatyczne								
Itp.								
Układ pokarmowy								
Zaparcie								

Tabela 2.7.4.5. Wyłączenia pacjentów[3] według badań: Badania kontrolowane; Data zakończenia zbierania danych

Badania		**Wyłączenia łącznie**				**Przyczyna wyłączenia**			**Liczba, bez danych o skuteczności po wyłączeniu z badania**
		razem	kobiety / mężczyźni	wiek> 65	rasa (oznakowanie grupy)	zdarzenia niepożądane N (%)	brak skuteczności N (%)	inna N (%)	N (%)
Badanie	Produkt leczniczy X	N (%)	N (%)/N (%)	N (%)	N (%)/N (%) /N (%)				
XXX	Placebo								
Badanie	Produkt leczniczy X								
AAA	Produkt leczniczy porównawczy A								
Badanie	Produkt leczniczy X								
BBB	Produkt leczniczy porównawczy B								
Badanie	Produkt leczniczy X								
CCC	Produkt leczniczy porównawczy								

	C								
Wszystkie badania									

Uwaga: Dane o wyłączeniu mogą być uporządkowane według wielkości dawki, jeżeli jest to pomocne.

[3] Za wyłączonych uważa się wszystkich uczestników zakwalifikowanych do badania klinicznego, którzy nie ukończyli zaplanowanego cyklu leczenia (w tym uczestnicy badania, którzy przerwali leczenie lub u których przedwcześnie zastosowano inny rodzaj terapii lub nie zostali uwzględnieni w okresie obserwacji po zakończeniu badania klinicznego).

Tabela 2.7.4.6 Wykaz zgonów: Produkt badany. Data zakończenia zbierania danych:

Badanie / źródło[1]	**Ośrodek**	**Identyfikator pacjenta**	**Wiek (lata)**	**Płeć**	**Dawka (mg)**	**Czas trwania ekspozycji (dni)**	**Rozpoznanie**	**Przyczyna zgonu**	**Inne produkty lecznicze**	**Inne warunki lecznicze**	**Opis**

[1] PM (Post Marketing Experience) = zgony w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Wykaz zawiera wszystkie zgony zgodnie z warunkiem ich uwzględnienia, zarówno te spowodowane badaniem klinicznym lub inną drugorzędną przyczyną (np. zgony w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu). Zamieszcza się linki do opisu lub innej dokumentacji dotyczącej zdarzenia.

W przypisie dolnym przedstawia się zasadę umieszczania zgonów w tabeli (np. wszystkie zgony, które wystąpiły w okresie przyjmowania produktu leczniczego lub w okresie do 30 dni po przerwaniu przyjmowania produktu leczniczego oraz występujące później w wyniku zdarzeń niepożądanych, które rozpoczęły się podczas przyjmowania produktu leczniczego lub w ciągu 30 dni po zakończeniu przyjmowania produktu leczniczego). Możliwe jest stosowanie innych zasad.

Podobne wykazy sporządza się dla pacjentów przyjmujących placebo lub produkty lecznicze stosowane jako aktywna kontrola.

Moduł 3 Jakość

Informacje chemiczno-farmaceutyczne i biologiczne na temat chemicznych substancji czynnych i biologicznych produktów leczniczych

Dotyczy dokumentacji chemicznej, farmaceutycznej i biologicznej dla chemicznych substancji czynnych i biologicznych produktów leczniczych

Wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania (Good Manufacturing Practice (GMP)), zwanej dalej "GMP", i szczegółowe wytyczne dotyczą wszystkich procesów wymagających zezwoleń, o których mowa w art. 38 ust. 1 ustawy. Mają one zastosowanie także w odniesieniu do wszystkich innych farmaceutycznych procesów wytwarzania prowadzonych na dużą skalę, takich jak w szczególności podejmowane w szpitalach, dotyczą także przygotowania produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania w badaniach klinicznych, a także do obrotu hurtowego, jeżeli ma to zastosowanie.

Wszystkie procedury analityczne opisane w różnych częściach dokumentacji chemicznej, farmaceutycznej i biologicznej muszą być opisane na tyle szczegółowo, aby w razie potrzeby było możliwe ich powtórzenie przez jednostkę, o której mowa w przepisach wydanych na podstawie art. 22 ust. 2 ustawy. Wszystkie metody analityczne muszą być zwalidowane i wyniki walidacji załączone.

Zakres wytycznych

Celem niniejszego dokumentu jest dostarczenie wskazówek na temat formatu dokumentacji chemicznej, farmaceutycznej i biologicznej dołączonej do wniosku o dopuszczenie do obrotu dla chemicznych substancji czynnych i ich odpowiednich produktów leczniczych, a ponadto dla biologicznych produktów leczniczych i ich substancji czynnych oraz produktów radiofarmaceutycznych i ich substancji czynnych. Format ten może także być właściwy dla niektórych innych kategorii produktów leczniczych, takich jak roślinne produkty lecznicze,

szczepionki, produkty krwiopochodne. W celu ustalenia przydatności zalecanego formatu dla określonego rodzaju produktu leczniczego wnioskodawcy powinni się porozumieć z Prezesem Urzędu.

Tekst następujący po tytułach poszczególnych części stanowi wyłącznie wyjaśnienie i ilustruje problem. Treść tych części obejmuje odpowiednie informacje opisane w obowiązujących wytycznych CHMP-ICH lub CHMP.

"Dane zasadnicze" wskazują jedynie, gdzie informacja powinna być umieszczona. Nie omówiono ani rodzaju, ani zakresu określonych danych pomocniczych.

W pkt "Dane zasadnicze" są podane odwołania do obowiązujących wytycznych CPMP-ICH lub CPMP, które uwzględnia się podczas kompletowania chemiczno-farmaceutycznej i biologicznej części wniosku. Inne, dodatkowe wytyczne, które mogą być przydatne, zostały wymienione w aneksie do Modułu 3. Następujące wytyczne CPMP mają bardziej ogólny charakter i powinny zostać także uwzględnione, jeżeli jest to właściwe:

1) Limitations of the use of Ethylene Oxide in the Manufacture of Medicinal Products

2) The use of lonising radiation in the manufacture of medicinal products

3) Dry Powder Inhalers

4) On Quality Of Modified Release Products: A: Oral Dosage Forms B: Transdermal Dosage Forms Section I (Quality)

5) Investigation of Chiral Active Substances

6) Radiopharmaceuticals

7) Production and Quality Control of Medicinal Products derived by Recombinant DNA Technology

8) Production and Quality Control of Cytokine Products derived by Biotechnological Processes

9) Production and Quality Control of Monoclonal Antibodies

10) Gene Therapy Product Quality Aspects in the Production of Vectors and Genetically - Modified Somatic Cells

11) Use of Transgenic Animals in the Manufacture of Biological Medicinal Products for Human Use

12) Note for Guidance on medicinal gases - pharmaceutical documentation

13) Note for Guidance on requirements for pharmaceutical documentation for pressurised metered dose inhalation products

14) Note for Guidance on quality of water for pharmaceutical use

15) Use of Near Infrared Spectroscopy by the pharmaceutical industry and the data requirements for new submissions and variations

16) Note for Guidance on Allergen products

17) Note for Guidance on Harmonisation of Requirements for Influenza Vaccines

18) Points to consider on the development of live attenuated influenza vaccines

19) Note for Guidance on production and quality control of animal immunoglobulins and immunosera for human use

20) Note for Guidance on Pharmaceutical and Biological Aspects of Combined Vaccines

21) Note for Guidance on Plasma-derived Medicinal Products.

Odwołania do wytycznych zamieszczono w celu ułatwienia pracy wnioskodawcom. Jednakże to wnioskodawcy ponoszą odpowiedzialność za uwzględnienie wszystkich istotnych przepisów prawnych i wytycznych wraz z ich ewentualnymi zmianami, podczas przygotowania każdej z części dokumentacji. Wytyczne, do których istnieją odwołania w każdej części, dostarczają użytecznych informacji na temat treści, jaka powinna być w każdej takiej części zawarta. Wykaz wytycznych jest podany w aneksie do Modułu 3. Wykaz wytycznych należy każdorazowo aktualizować.

Wymagania Farmakopei Europejskiej lub jej tłumaczenie na język polski zawarte w Farmakopei Polskiej: monografie szczegółowe, monografie ogólne i rozdziały ogólne mają zastosowanie, jeżeli jest to właściwe. Jeżeli Farmakopea Europejska nie zawiera monografii, wymagania określają Farmakopea Polska lub odpowiednie farmakopee uznawane w państwach członkowskich.

3.1. Spis treści Modułu 3

Zamieszcza się spis treści Modułu 3.

3.2. Dane zasadnicze

3.2.S. Substancja czynna (nazwa, wytwórca). W przypadku produktu leczniczego zawierającego więcej niż jedną substancję czynną informacje wymagane w części "S" przedstawia się w całości dla każdej z tych substancji

Wytyczne CPMP:

"On summary of requirements for active substances as part II of the dossier", łącznie z "Certification of Suitability of monographs of the European Pharmacopoeia" i NtA, tom 2B - wprowadzenie.

"Active Substance Master File procedure".

3.2.S.1. Informacje ogólne (nazwa, wytwórca)

3.2.S.1.1. Nazewnictwo (nazwa, wytwórca)

Zamieszcza się informacje dotyczące nazewnictwa substancji czynnej:

1) nazwa międzynarodowa (INN);

2) nazwa farmakopealna, jeżeli ma to zastosowanie;

3) nazwy chemiczne;

4) kod firmy lub laboratorium;

5) inne nazwy niezastrzeżone: nazwa krajowa, United States Adopted Name (USAN), Japanese Accepted Name (JAN), British Approved Name (BAN);

6) numer w Chemical Abstracts Service (CAS).

Wytyczne CPMP: "Chemistry of New Active Substance" i "Chemistry of the Active Substance".

3.2.S.1.2. Struktura (nazwa, wytwórca)

Nowa substancja chemiczna (New Chemical Entity (NCE)):

Zamieszcza się wzór strukturalny uwzględniający konfigurację względną i absolutną, wzór sumaryczny i względną masę cząsteczkową.

Wytyczne CPMP: "Chemistry of New Active Substance" i "Chemistry of the Active Substance".

Substancja otrzymana na drodze biotechnologii (Biotech):

Zamieszcza się w schematyczny sposób sekwencję aminokwasów, ze wskazaniem miejsc glikozylowania lub innych modyfikacji potranslacyjnych oraz względną masę cząsteczkową, jeżeli dotyczy.

Wytyczne CPMP: "Chemistry of New Active Substance" i "Chemistry of the Active Substance".

3.2.S.1.3. Właściwości ogólne (nazwa, wytwórca)

Zamieszcza się wykaz właściwości fizykochemicznych i innych istotnych właściwości substancji czynnej, w tym aktywność biologiczną w przypadku Biotech.

Wytyczne CPMP: "Chemistry of New Active Substance" i "Chemistry of the Active Substance".

Wytyczne CPMP-ICH: "Specifications - Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products - Chemical Substances" oraz "Specifications - Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological, Biological products".

3.2.S.2. Wytwarzanie (nazwa, wytwórca)

3.2.S.2.1. Wytwórcy (nazwa, wytwórca)

Podaje się nazwę, adres i zakres odpowiedzialności każdego wytwórcy, łącznie z wytwórcami kontraktowymi, oraz każde proponowane miejsce produkcji lub zakład biorący udział w wytwarzaniu i w procesie kontroli.

Wytyczne CPMP: "Chemistry of New Active Substance" i "Chemistry of the Active Substance".

3.2.S.2.2. Opis procesu wytwarzania i jego kontroli (nazwa, wytwórca)

Opis procesu wytwarzania substancji czynnej jest równoznaczny ze zobowiązaniem wnioskodawcy, że wytwarzanie substancji czynnej jest zgodne z podanym opisem. Przedstawia się informacje prawidłowo opisujące proces wytwarzania i jego kontrolę.

NCE

Zamieszcza się schemat blokowy procesów syntezy, z podaniem wzorów cząsteczkowych, mas, zakresów wydajności oraz wzorów strukturalnych materiałów wyjściowych, produktów pośrednich, odczynników i substancji czynnej, z uwzględnieniem stereochemii oraz określeniem warunków technologicznych i rozpuszczalników.

W dokumentacji przedstawia się opis procesu wytwarzania, z uwzględnieniem kolejnych następujących po sobie etapów. Opis ten obejmuje w szczególności ilości: surowców, rozpuszczalników, katalizatorów i odczynników, odzwierciedlające skalę reprezentatywnej serii produkowanej dla celów przemysłowych, etapy krytyczne, kontrole procesu, wyposażenie produkcyjne i warunki technologiczne, takie jak temperatura, ciśnienie, pH, czas.

Procesy alternatywne należy wyjaśnić i opisać w sposób równie szczegółowy jak proces podstawowy. Określa się i uzasadnia etapy powtórnego przetwarzania. Podaje się odnośniki do wszystkich danych stanowiących podstawę do takiego uzasadnienia lub przedstawia się te dane w pkt 3.2.S.2.5.

Wytyczne CPMP: "Chemistry of New Active Substance" i "Chemistry of the Active Substance".

Substancja otrzymana na drodze biotechnologii (Biotech):

Zamieszcza się informacje na temat procesu wytwarzania, który na ogół zaczyna się od fiolek z banku komórek i obejmuje hodowlę komórek, zbieranie komórek, reakcje ich oczyszczania i modyfikacji, napełnianie, magazynowanie i warunki transportowe.

Definicja serii i skali

Zamieszcza się wyjaśnienie na temat systemu numerowania serii, w tym informacje dotyczące łączenia pojedynczych zbiorów komórek lub produktów pośrednich, jak też informacje na temat wielkości lub skali serii.

Hodowla i zbieranie komórek

Zamieszcza się schemat blokowy ilustrujący przebieg procesu wytwarzania od pierwotnego inokulum, to jest komórek zawartych w jednej lub więcej fiolkach roboczego banku komórek, do ostatniej operacji zbierania materiału. Schemat obejmuje wszystkie etapy, to jest operacje jednostkowe i produkty pośrednie. Podaje się informacje istotne dla każdego etapu, w szczególności poziomy podwojenia populacji, stężenie komórek, objętości, pH, czasy prowadzenia hodowli, czasy wstrzymywania hodowli i temperaturę. Wskazuje się etapy krytyczne i krytyczne produkty pośrednie, dla których ustalono specyfikacje, jak podano w pkt 3.2.S.2.4.

Zamieszcza się opis każdego etapu produkcyjnego uwzględnionego w schemacie blokowym. Opis ten zawiera, w szczególności informacje na temat skali, podłoży hodowlanych i innych substancji pomocniczych, jak podano w pkt 3.2.S.2.3, najważniejszego wyposażenia produkcyjnego, jak podano w pkt 3.2.A.1, oraz kontroli procesu, w tym kontroli wewnątrzprocesowej i parametrów operacyjnych, etapów procesu, wyposażenia produkcyjnego oraz produktów pośrednich z podaniem kryteriów zgodności z wymaganiami, jak podano w pkt 3.2.S.2.4. Zamieszcza się informacje na temat procedur używanych do przenoszenia materiału pomiędzy poszczególnymi etapami, urządzeniami, obszarami i budynkami, jeżeli ma to zastosowanie, a także na temat warunków transportu i przechowywania, jak podano w pkt 3.2.S.2.4.

Reakcje oczyszczania i modyfikacji

Zamieszcza się schemat blokowy, który będzie ilustrował etapy oczyszczania, to jest operacje jednostkowe, począwszy od surowych, pobranych materiałów, aż do etapu poprzedzającego napełnienie substancją czynną. Przedstawia się wszystkie etapy i produkty pośrednie, jak też informacje istotne dla każdego etapu, w szczególności takie, jak objętości, pH, krytyczny czas przetwarzania, czasy wstrzymania, temperatura, profile elucji, selekcja frakcji, przechowywanie produktu pośredniego, jeżeli ma to zastosowanie. Wskazuje się etapy krytyczne, dla których ustanowiono specyfikacje, zgodnie z danymi z pkt 3.2.S.2.4.

Przedstawia się opis każdego etapu procesu zidentyfikowanego na schemacie blokowym. Tego typu opis zawiera informacje takie, jak skala, bufory i inne odczynniki, jak podano w pkt 3.2.S.2.3, najważniejsze wyposażenie produkcyjne, jak podano w pkt 3.2.A.1, i materiały. W przypadku materiałów takich, jak filtry i żywice chromatograficzne, należy także przedstawić informacje na temat warunków ich stosowania oraz ponownego użycia. Szczegółowe informacje na temat wyposażenia produkcyjnego podano w pkt 3.2.A.1; badania walidacyjne dotyczące ponownego stosowania i regeneracji kolumn i filtrów podano w pkt 3.2.S.2.5. Opis obejmuje kontrole procesu, w tym badania międzyoperacyjne i parametry operacyjne, wraz z kryteriami akceptacji dotyczącymi etapów procesu, wyposażenia produkcyjnego oraz produktów pośrednich, jak podano w pkt 3.2.S.2.4.

Opisuje się procedury powtórnego przetwarzania wraz z kryteriami powtórnego przetwarzania produktu pośredniego lub substancji czynnej, jak podano w pkt 3.2.S.2.5.

Podaje się informacje na temat procedur stosowanych do przemieszczania materiałów pomiędzy etapami, poszczególnymi urządzeniami, obszarami i budynkami, jeżeli ma to zastosowanie, a także warunki transportu i magazynowania, jak podano w pkt 3.2.S.2.4.

Napełnianie, przechowywanie i transport

Zamieszcza się opis procedury napełniania substancją czynną, kontrole procesu, w tym badania na pośrednich etapach procesu wytwarzania i parametry operacyjne oraz kryteria akceptacji, jak podano w pkt 3.2.S.2.4. Opisuje się opakowania bezpośrednie i systemy ich zamknięcia, służące do przechowywania substancji czynnej, jak podano w pkt 3.2.S.6, oraz warunki przechowywania i transportu substancji czynnej.

Wytyczne CPMP-ICH: "Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin", "Quality of Biotechnological Products: Analysis of Expression Construct in Cells Used for Production of r-DNA Derived Protein Products", "Specifications - Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products".

3.2.S.2.3. Kontrola materiałów (nazwa, wytwórca)

Wymienia się materiały wykorzystywane do wytwarzania substancji czynnej, w szczególności surowce, materiały wyjściowe, rozpuszczalniki, odczynniki, katalizatory, z podaniem, gdzie każdy z materiałów jest wykorzystywany w procesie. Przedstawia się informacje na temat jakości i kontroli tych materiałów. Jeżeli ma to zastosowanie, przedstawia się informacje wykazujące, że materiały, w tym materiały pochodzenia biologicznego, takie jak składniki podłoży, przeciwciała monoklonalne, enzymy, spełniają normy właściwe dla ich zamierzonego zastosowania, w tym usuwanie bądź kontrola przypadkowych zanieczyszczeń. W przypadku materiałów pochodzenia biologicznego może to obejmować informacje na temat źródła ich pochodzenia, wytwarzania i charakterystyki. Dotyczy to zarówno NSCh, jak i Biotech -jak podano w pkt 3.2.A.2.

Wytyczne CPMP: "Chemistry of New Active Substance" i "Chemistry of the Active Substance".

Wytyczne CPMP: "Specifications - Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products - Chemical Substances", "Specifications - Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/ Biological products", "Use of bovine serum in the manufacture of human biological medicinal products".

Substancja otrzymana na drodze biotechnologii (Biotech):

Kontrola pochodzenia i materiałów wyjściowych pochodzenia biologicznego

Przedstawia się podsumowanie dotyczące bezpieczeństwa wirusologicznego materiałów pochodzenia biologicznego, jak podano w pkt 3.2.A.2.

Pochodzenie, historia i wytworzenie materiału komórkowego

Przedstawia się informacje na temat pochodzenia materiału komórkowego oraz charakterystykę konstruktu ekspresyjnego, użytego do genetycznej modyfikacji komórek, przez włączenie go do komórek pierwotnego klonu służącego do opracowania macierzystego banku komórek, zgodnie z opisem podanym w wytycznych "Quality of Biotechnological Products: Analysis of the Expression Construct in Cell Lines Used for Production of r-DNA Derived Protein Products" (ICH Q5B) i "Quality of Biotechnological Products: Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products" (ICH Q5D).

System prowadzenia banku komórek, charakterystyka i badanie

Przedstawia się informacje na temat systemu prowadzenia banku komórek, jakościowej kontroli ich żywotności i trwałości linii komórkowej w trakcie produkcji i przechowywania, w tym na temat procedur stosowanych do wytworzenia macierzystych i roboczych banków komórek, zgodnie z opisem w wytycznych Q5B i Q5D.

Wytyczne CPMP-ICH: "Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin", "Quality of Biotechnological Products: Analysis of Expression Construct in Cells Used for Production of r-DNA Derived Protein Products", "Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products", "Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products".

3.2.S.2.4. Kontrole etapów krytycznych i produktów pośrednich (nazwa, wytwórca)

Etapy krytyczne: przedstawia się opis badań i podaje się kryteria akceptacji w badaniach prowadzonych na etapach krytycznych procesu wytwarzania, wskazanych w pkt 3.2.S.2.2, w celu zapewnienia kontrolowanego przebiegu procesu. Podaje się uzasadnienie wraz z danymi doświadczalnymi.

Produkty pośrednie: przedstawia się informacje na temat jakości i kontroli produktów pośrednich wyodrębnianych w trakcie procesu.

Wytyczne CPMP-ICH: "Specifications - Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products - Chemical Substances" oraz "Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/ Biological Products"

Wytyczne CPMP: "Chemistry of New Active Substance" i "Chemistry of the Active Substance". Dodatkowo dla Biotech: podaje się dane na temat trwałości uzasadniające warunki przechowywania.

Wytyczna CPMP-ICH: "Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products".

3.2.S.2.5. Walidacja i ocena procesu (nazwa, wytwórca)

Przedstawia się walidację i ocenę procesu wytwarzania w zakresie postępowania aseptycznego i wyjaławiania.

Substancja otrzymana na drodze biotechnologii (Biotech):

Przedstawia się informacje na temat walidacji i oceny procesów wykazujące, że proces wytwarzania, łącznie z etapami powtórnego przetwarzania, jest odpowiedni do jego zamierzonego celu oraz uzasadnia się dobór kontroli procesów krytycznych, parametrów operacyjnych i kontroli wewnątrzprocesowej oraz dopuszczalnego przedziału ich wartości dla krytycznych etapów wytwarzania, w szczególności hodowli, zbierania, oczyszczania i modyfikacji komórek.

Opisuje się plan przeprowadzenia badania i przedstawia wyniki, analizy i wnioski z wykonanych badań. Podaje się odwołania do opisanych w innych częściach dokumentacji metod analitycznych i odnoszącej się do nich walidacji (pkt 3.2.S.2.4 i 3.2.S.4.3) lub przedstawia się te metody i walidację w ramach uzasadnienia doboru kontroli procesów krytycznych i kryteriów zgodności z wymaganiami.

W przypadku etapów wytwarzania, których celem jest usunięcie lub dezaktywacja zanieczyszczeń wirusami, informacje na temat badań oceniających przedstawia się w pkt 3.2.A.2.

3.2.5.2.6. Badania rozwojowe procesu wytwarzania (nazwa, wytwórca)

NCE:

Przedstawia się opis i omówienie istotnych zmian dokonanych w procesie wytwarzania i w miejscu wytwarzania substancji czynnej użytej do produkcji serii do badań nieklinicznych, klinicznych, serii w zwiększonej skali, pilotażowych oraz, jeżeli takie dane są dostępne, produkcyjnych.

Podaje się odwołania do danych na temat substancji czynnej przedstawionych w pkt 3.2.S.4.4.

Wytyczna CPMP-ICH: "Impurities testing guideline: impurities in new drug substances".

Substancja otrzymana na drodze biotechnologii (Biotech):

Przedstawia się historię opracowywania procesu wytwarzania, zgodnie z opisem w pkt 3.2.S.2.2. Opis zmiany dokonanej w wytwarzaniu serii substancji czynnej, użytej jako podstawa dla wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, w szczególności do badań nieklinicznych i klinicznych, powinien obejmować, w szczególności zmiany w procesie wytwarzania lub w krytycznym wyposażeniu produkcyjnym. Należy wyjaśnić powód zmiany. Przedstawia się związane ze zmianą istotne informacje na temat serii substancji czynnej, wytworzonych w trakcie opracowywania procesu wytwarzania, takie jak numer serii, wielkość wytworzonej serii oraz zastosowanie, w szczególności do badania trwałości, badań nieklinicznych, jako materiał odniesienia.

Znaczenie zmiany ocenia się poprzez oszacowanie jej potencjalnego wpływu na jakość substancji czynnej i produktu pośredniego, jeżeli dotyczy. W przypadku zmian w procesie wytwarzania, które uznaje się za istotne, przedstawia się dane z porównawczych badań analitycznych odpowiednich serii substancji czynnej, aby ustalić wpływ zmian na jakość substancji (Note for Guidance on specifications: test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products (ICH Q6B)) w celu uzyskania dodatkowych wskazówek. Przedstawia się omówienie danych z uzasadnieniem doboru badań i oceną wyników.

Badania wykorzystywane do oceny wpływu zmian w procesie wytwarzania na substancje czynne oraz na odpowiednie produkty lecznicze mogą także obejmować badania niekliniczne i kliniczne. Podaje się odnośniki do miejsca opisu tych badań w innych Modułach dokumentacji.

Podaje się odnośniki do danych na temat substancji czynnej, przedstawionych w pkt 3.2.S.4.4.

Wytyczna CPMP-ICH: "Specifications - Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological products", "Comparability of medicinal products containing biotechnology - derived proteins as active drug substance".

3.2.S.3. Charakterystyka (nazwa, wytwórca)

5.2.S.3.1. Opis struktury i innych cech charakterystycznych (nazwa, wytwórca)

NCE:

Przedstawia się potwierdzenie struktury, w szczególności na podstawie drogi syntezy i analiz widmowych. Zamieszcza się także informacje takie, jak możliwość występowania izomerów i identyfikacji stereoizomerów lub możliwość tworzenia postaci polimorficznych.

Wytyczna CPMP-ICH: "Specifications - Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products - Chemical Substances".

Wytyczne CPMP: "Chemistry of the New Active Substance" i "Chemistry of the Active Substance".

Substancja otrzymana na drodze Biotech:

Dla danej substancji i substancji pokrewnych przedstawia się szczegółowe dane na temat struktury pierwszorzędowej, drugorzędowej i struktury wyższego rzędu, postaci potranslacyjnych, w szczególności form glikozylowanych, aktywności biologicznej, czystości i właściwości immunochemicznych, jeżeli jest to właściwe.

Wytyczna CPMP-ICH: "Specifications - Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological products".

3.2.S.3.2. Zanieczyszczenia (nazwa, wytwórca)

Przedstawia się informacje na temat zanieczyszczeń.

Wytyczne ICH: "Impurities testing guideline: impurities in new drug substances", "Impurities: residual solvents", "Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/ Biological Products", "Specifications - Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products - Chemical Substances", "Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/ Biological Products".

Wytyczne CPMP: "Control of Impurities of Pharmacopoeial Substances".

3.2.S.4. Kontrola substancji czynnej (nazwa, wytwórca)

3.2.S.4.1. Specyfikacja (nazwa, wytwórca)

Przedstawia się specyfikację dla substancji czynnej.

Wytyczne CPMP-ICH: "Specifications - Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products - Chemical Substances", "Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products".

Wytyczne CPMP: "Chemistry of the New Active Substance", "Chemistry of the Active Substance" i "Control of Impurities of Pharmacopoeial Substances".

3.2.S.4.2. Metody analityczne (nazwa, wytwórca)

Przedstawia się metody analityczne wykorzystywane do badania substancji czynnej.

Wytyczne CPMP-ICH: "Validation of analytical methods: definitions and terminology", "Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/ Biological Products".

Wytyczne CPMP: "Control of Impurities of Pharmacopoeial Substances".

3.2.S.4.3. Walidacja metod analitycznych (nazwa, wytwórca)

Przedstawia się informacje na temat walidacji metod analitycznych, łącznie z danymi doświadczalnymi, wykorzystywanych do badania substancji czynnej.

Wytyczne CPMP-ICH: "Validation of analytical methods: definitions and terminology", "Validation of analytical procedures: methodology", "Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/ Biological Products", "Tests on Samples of Biological Origin".

3.2.S.4.4. Badania serii (nazwa, wytwórca) Przedstawia się opis serii i wyniki badań serii.

Wytyczne CPMP-ICH: "Impurities testing guideline: impurities in new drug substances", "Impurities: residual solvents", "Specifications - Test Procedures and Acceptance Criteria for New drug substances and New Drug Products - Chemical Substances", "Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/ Biological Products".

3.2.S.4.5. Uzasadnienie specyfikacji (nazwa, wytwórca)

Przedstawia się uzasadnienie specyfikacji dla substancji czynnej.

Wytyczne CPMP-ICH: "Impurities testing guideline: impurities in new drug substances", "Impurities: residual solvents", "Specifications - Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products - Chemical Substances", "Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/ Biological Products".

Wytyczne CPMP: "Control of Impurities of Pharmacopoeial Substances".

3.2.S.5. Wzorce lub materiały odniesienia (nazwa, wytwórca)

Przedstawia się informacje dotyczące wzorców lub materiałów odniesienia stosowanych do badania substancji czynnej.

Wytyczne CPMP-ICH: "Specifications - Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products - Chemical Substances", "Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/ Biological Products".

3.2.S.6. Opakowanie bezpośrednie i system jego zamknięcia (nazwa, wytwórca)

Przedstawia się opis systemów zamknięcia opakowania bezpośredniego, łącznie z wyszczególnieniem materiałów, z których jest wykonany każdy element tego opakowania, wraz ze specyfikacjami dla wymienionych materiałów. Specyfikacja obejmuje opis i identyfikację oraz wymiary krytyczne z rysunkami, jeżeli ma to zastosowanie. Podaje się metody nieopisane w Farmakopei Europejskiej lub jej tłumaczeniu na język polski zawartym w Farmakopei Polskiej, jeżeli Farmakopea Europejska nie zawiera odpowiednich monografii i rozdziałów ogólnych, zastosowanie mają Farmakopea Polska lub odpowiednia farmakopea uznana w państwie członkowskim wraz z ich walidacja, jeżeli ma to zastosowanie.

W przypadku składników opakowania zewnętrznego niepełniących funkcji, w szczególności takich, które nie zapewniają dodatkowej ochrony, przedstawia się wyłącznie zwięzły opis. W przypadku składników opakowania zewnętrznego pełniących dodatkową funkcję przedstawia się szczegółowe informacje.

Omawia się przydatność opakowań do celów, jakie mają pełnić, biorąc pod uwagę dobór materiałów, ochronę przed wilgocią i światłem, zgodność składników opakowania z substancją czynną, łącznie z sorpcją do pojemnika i wymywaniem z pojemnika i bezpieczeństwem materiałów użytych w opakowaniu.

3.2.S.7. Trwałość (nazwa, wytwórca)

5.2.S.7.1. Podsumowanie danych na temat trwałości i wnioski (nazwa, wytwórca)

Przedstawia się podsumowanie dotyczące typu przeprowadzonych badań, zastosowanych schematów oraz wyników badań. Podsumowanie takie obejmuje, w szczególności wyniki badań przyspieszonego starzenia i badań w warunkach stresowych, jak też wnioski dotyczące warunków przechowywania i terminu ponownego badania lub okresu ważności, jeżeli ma to zastosowanie.

Wytyczne CPMP-ICH: "Stability testing guidelines: stability testing of new drug substances and products", "Stability testing: photostability testing of new drug substances and products", "Evaluation of stability data", "On stability testing for a type II variation to a marketing authorization", "Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products".

Wytyczne CPMP: "Chemistry of the New Active Substance", "Chemistry of the Active Substance", "On the declaration of storage conditions for medicinal products in the products particulars and for active substances", "On stability testing of existing active substances and related finished products".

3.2.S.7.2. Protokół badań trwałości po uzyskaniu zatwierdzenia i zobowiązanie dotyczące trwałości (nazwa, wytwórca)

Przedstawia się protokół badań trwałości po uzyskaniu zatwierdzenia i zobowiązanie dotyczące trwałości.

Wytyczne CPMP-ICH: "Stability testing guidelines: stability testing of new drug substances and products", "On stability testing for a type II variation to a marketing authorisation", "Evaluation of stability data", "Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/ Biological Products".

Wytyczna CPMP: "On stability testing of existing active substances and related finished products".

3.2.S.7.3. Dane na temat trwałości (nazwa, wytwórca)

Wyniki badań trwałości, w szczególności w warunkach przyspieszonego starzenia i w warunkach stresowych, przedstawia się w odpowiedniej formie: tabelarycznej, graficznej lub opisowej. Podaje się informacje na temat metod analitycznych zastosowanych do uzyskania danych oraz walidację tych metod.

Wytyczne CPMP-ICH: "Stability testing guidelines: stability testing of new drug substances and products", "Stability testing: photostability testing of new drug substances and products", "Validation of analytical

methods: definitions and terminology", "Validation of analytical procedures: methodology", "On stability testing for a type II variation to a marketing authorisation", "Evaluation of stability data", "Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products".

Wytyczna CPMP: "On stability testing of existing active substances and related finished products".

3.2.P. Produkt leczniczy (nazwa, postać farmaceutyczna)

3.2.P.1. Opis i skład produktu leczniczego (nazwa, postać farmaceutyczna)

Przedstawia się opis produktu leczniczego i jego skład. Podane informacje zawierają, w szczególności:

1) opis postaci farmaceutycznej. W przypadku produktu leczniczego dostarczanego wraz z rozpuszczalnikami, służącymi do jego rekonstytucji, przedstawia się informacje na temat rozpuszczalników w oddzielnej części P, jeżeli to właściwe;

2) skład - wykaz i ilości wszystkich składników postaci farmaceutycznej oraz ich ilość w jednostce dawkowania wraz z wszelkimi ewentualnymi nadmiarami, funkcję składników oraz odwołanie do wymagań jakościowych dla nich, w szczególności do monografii farmakopealnych, takich jak zawarte w Farmakopei Europejskiej lub jej tłumaczeniu na język polski zawartym w Farmakopei Polskiej; jeżeli Farmakopea Europejska nie zawiera monografii, wymagania określają Farmakopea Polska lub odpowiednie farmakopee uznawane w państwach członkowskich lub specyfikacje wytwórcy;

3) opis załączonych rozpuszczalników;

4) rodzaj opakowania bezpośredniego i systemu jego zamknięcia, zastosowanego do danej postaci farmaceutycznej oraz towarzyszącego jej rozpuszczalnika, jeżeli dotyczy.

Wytyczne CPMP-ICH: "Specifications - Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products - Chemical Substances", "Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/ Biological Products".

3.2.P.2. Badania rozwojowe nad produktem leczniczym (nazwa, postać farmaceutyczna)

Punkt dotyczący opracowywania produktu leczniczego zawiera informacje na temat badań rozwojowych przeprowadzonych w celu ustalenia, czy postać farmaceutyczna, skład, proces wytwarzania, opakowanie bezpośrednie i system jego zamknięcia, właściwości mikrobiologiczne i instrukcje stosowania są odpowiednie do celu podanego we wniosku. Opisane tu badania różnią się od rutynowych badań kontrolnych przeprowadzanych zgodnie ze specyfikacjami. Dodatkowo w tym punkcie określa się i opisuje parametry krytyczne, dotyczące składu i procesu, które mogą wpłynąć na odtwarzalność serii, działanie i jakość produktu leczniczego. Dane podstawowe i wyniki określonych badań lub dane z opublikowanego piśmiennictwa mogą być włączone do tego punktu lub do niego załączone. W tym punkcie można zamieścić odniesienia do dodatkowych danych podstawowych w odpowiednich nieklinicznych lub klinicznych częściach wniosku.

Wytyczne CPMP-ICH: "On development pharmaceutics", "Annex to Development Pharmaceutics - Decision Trees for Selection of Sterilisation methods", "Development Pharmaceutics for Biotechnological and Biological Products - Annex to NfG on Development Pharmaceutics".

Wytyczne CPMP: "On investigation of bioavailability and bioequivalence".

3.2.P.2.1. Składniki produktu leczniczego (nazwa, postać farmaceutyczna)

3.2.P.2.1.1. Substancja czynna (nazwa, postać farmaceutyczna)

Omawia się zgodność substancji czynnych z substancjami pomocniczymi wymienionymi w pkt 3.2.P.1. Dodatkowo omawia się kluczowe parametry fizykochemiczne, w szczególności zawartość wody, rozpuszczalność, rozkład wielkości cząstek, postać polimorficzną lub postać w stanie stałym substancji czynnej, które mogą wpłynąć na działanie produktu leczniczego.

W przypadku produktów leczniczych złożonych omawia się wzajemną zgodność substancji czynnych.

3.2.P.2.1.2. Substancje pomocnicze (nazwa, postać farmaceutyczna)

Omawia się dobór substancji pomocniczych wymienionych w pkt 3.2.P.1, ich stężenie, ich właściwości, które mogą wpłynąć na działanie produktu leczniczego, w powiązaniu z funkcją każdej z tych substancji.

Wytyczna CPMP: "Excipients in the Dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product".

3.2.P.2.2. Produkt leczniczy (nazwa, postać farmaceutyczna)

3.2.P.2.2.1. Badania rozwojowe dotyczące składu i postaci farmaceutycznej (nazwa, postać farmaceutyczna)

Przedstawia się krótkie podsumowanie, opisujące opracowywanie produktu leczniczego, z uwzględnieniem proponowanej drogi podania i stosowania. Omawia się różnice pomiędzy przyszłym produktem leczniczym, zastosowanym w badaniach klinicznych, a produktem leczniczym opisanym w pkt 3.2.P.I. Jeżeli ma to zastosowanie, omawia się wyniki badań porównawczych in vitro, w szczególności badań uwalniania substancji czynnej, lub in vivo, w szczególności badań biorównoważności.

3.2.P.2.2.2. Nadmiary (nazwa, postać farmaceutyczna)

Uzasadnia się wszelkie nadmiary zastosowane w składach opisanych w pkt 3.2.P.1.

3.2.P.2.2.3. Właściwości fizykochemiczne i biologiczne (nazwa, postać farmaceutyczna)

Omawia się parametry istotne dla działania produktu leczniczego, takie jak pH, siłę jonową, uwalnianie substancji czynnej, redyspersję, rekonstytucję, rozkład wielkości cząstek, agregację, polimorfizm, właściwości reologiczne, aktywność biologiczną lub moc oraz aktywność immunologiczną.

3.2.P.2.3. Badania rozwojowe dotyczące procesu wytwarzania (nazwa, postać farmaceutyczna)

Zamieszcza się wyjaśnienia na temat doboru i optymalizacji procesu wytwarzania, opisanego w pkt 3.2.P.3.3, a w szczególności w odniesieniu do jego aspektów krytycznych. Jeżeli jest to właściwe, opisuje się metodę wyjaławiania i uzasadniają.

Omawia się różnice pomiędzy procesami wytwarzania, stosowanymi do produkcji serii, przeznaczonych do badań klinicznych, a procesem opisanym w pkt 3.2.P.3.3, które mogą wpłynąć na działanie produktu leczniczego.

Wytyczna CPMP-ICH: "Comparability of medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active drug substance".

3.2.P.2.4. Opakowanie bezpośrednie i system jego zamknięcia (nazwa, postać farmaceutyczna)

Omawia się przydatność systemu zamknięcia opakowania bezpośredniego, opisanego w pkt 3.2.P.7, wykorzystywanego podczas przechowywania, transportu i stosowania produktu leczniczego. W omówieniu tym uwzględnia się, w szczególności dobór materiałów, ochronę przed wilgocią i światłem, zgodność składników opakowania z postacią farmaceutyczną, w tym sorpcję do pojemnika i wymywanie z pojemnika, bezpieczeństwo materiałów wchodzących w skład opakowania, a także funkcjonowanie, w szczególności powtarzalność dostarczanej dawki z urządzenia dozującego, jeżeli przedstawia się je jako część produktu leczniczego.

3.2.P.2.5. Charakterystyka mikrobiologiczna (nazwa, postać farmaceutyczna)

Jeżeli ma to zastosowanie, podaje się charakterystykę mikrobiologiczną postaci farmaceutycznej, w tym na przykład podaje się uzasadnienie niewykonywania badań mikrobiologicznych dla produktów niejałowych oraz, w produktach zawierających środki konserwujące, dobór i skuteczność ochrony przeciwdrobnoustrojowej. W przypadku produktów jałowych omawia się szczelność systemu zamknięcia opakowania bezpośredniego pod kątem zabezpieczenia przed zanieczyszczeniami mikrobiologicznymi.

Wytyczna CPMP: "Guideline on the use of antioxidants and preservatives in medicinal products".

3.2.P.2.6. Zgodność (nazwa, postać farmaceutyczna)

Omawia się zgodność produktu leczniczego z rozpuszczalnikami i urządzeniami dozującymi, w szczególności wytrącanie się substancji czynnej z roztworu, sorpcję na urządzeniach do wstrzykiwania i trwałość, aby zapewnić odpowiednią i uzasadnioną informację podaną na etykietach.

3.2.P.3. Wytwarzanie (nazwa, postać farmaceutyczna)

3.2.P.3.1. Wytwórcy (nazwa, postać farmaceutyczna)

Podaje się nazwę, adres i zakres odpowiedzialności każdego wytwórcy, w tym wytwórców kontraktowych, oraz każde proponowane miejsce produkcji lub zakład biorący udział w wytwarzaniu i procesie kontroli.

Wytyczna CPMP: "On Manufacture of the finished dosage form".

3.2.P.3.2. Skład serii (nazwa, postać farmaceutyczna)

Przedstawia się skład serii, obejmujący wykaz wszystkich składników postaci farmaceutycznej, wykorzystywanych w procesie wytwarzania, ich ilości na podstawową serię, łącznie z nadmiarami, a także odnośniki do wymagań jakościowych dla nich.

Wytyczna CPMP: "On Manufacture of the finished dosage form".

3.2.P.3.3. Opis procesu wytwarzania i jego kontroli (nazwa, postać farmaceutyczna)

Przedstawia się schemat blokowy, podający etapy procesu i wskazujący, na których etapach materiały są wprowadzane do procesu. Wskazuje się etapy krytyczne i punkty, w których są przeprowadzane kontrole procesu, badania produktów pośrednich lub kontrole produktu końcowego.

Przedstawia się także opis procesu wytwarzania, w tym pakowania, z uwzględnieniem kolejności podejmowanych kroków, oraz skalę produkcji. Nowe procesy lub technologie oraz operacje w procesie pakowania, które bezpośrednio wpływają na jakość produktu leczniczego, opisuje się bardziej szczegółowo. Wyposażenie produkcyjne identyfikuje się co najmniej według typu (takie jak mieszalnik bębnowy, homogenizator wbudowany w linię) oraz pojemności roboczej, jeżeli jest to właściwe.

W przypadku opisu etapów procesu wskazuje się odpowiednie parametry, takie jak czas, temperatura lub pH. Związane z tym wartości liczbowe mogą być przedstawione jako spodziewany zakres. Zakresy liczbowe dla etapów krytycznych uzasadnia się w pkt 3.2.P.3.4. W niektórych przypadkach podaje się opis warunków otoczenia, takich jak niska wilgotność dla produktu musującego.

Uzasadnia się propozycje powtórnego przetwarzania materiałów. Podaje się odniesienia do wszelkich danych, stanowiących podstawę dla takiego uzasadnienia, lub podaje się te dane w niniejszym punkcie.

Ponadto, w przypadku Biotech stosuje się odpowiednio pkt 3.2.A.1 dla pomieszczeń, jeżeli ma to zastosowanie.

Wytyczna CPMP: "On Manufacture of the finished dosage form".

3.2.P.3.4. Kontrole etapów krytycznych i produktów pośrednich (nazwa, postać farmaceutyczna)

Etapy krytyczne: przedstawia się wykonywane badania i kryteria akceptacji wraz z uzasadnieniem i podaniem danych doświadczalnych na krytycznych etapach procesu wytwarzania, wskazanych w pkt 3.2.P.3.3, dla zapewnienia kontrolowanego przebie procesu.

Produkty pośrednie: przedstawia się informacje na temat jakości i kontroli produktów pośrednich, izolowanych w przebiegu procesu.

Wytyczne CPMP-ICH: "Validation of analytical methods: definitions and terminology", "Validation of analytical procedures: methodology", "Specifications - Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products - Chemical Substances", "Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/ Biological Products".

Wytyczna CPMP: "On Manufacture of the finished dosage form".

3.2.P.3.5. Walidacja i ocena procesu (nazwa, postać farmaceutyczna)

Przedstawia się opis, dokumentację i wyniki walidacji oraz ocenę etapów krytycznych lub krytycznych oznaczeń analitycznych, stosowanych w procesie wytwarzania, w szczególności walidację procesu wyjaławiania, lub aseptycznego postępowania lub napełniania. W razie potrzeby w pkt 3.2.A.2 przedstawia się ocenę bezpieczeństwa wirusologicznego.

Wytyczna CPMP-ICH: "Specifications - Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological products".

Wytyczna CPMP: "On Manufacture of the finished dosage form", "Process validation", "Parametric Release".

3.2.P.4. Kontrola substancji pomocniczych (nazwa, postać farmaceutyczna)

Wytyczne CPMP: "Excipients in the Dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product", "Guideline on the use of antioxidants and preservatives in medicinal products".

3.2.P.4.1. Specyfikacje (nazwa, postać farmaceutyczna)

Przedstawia się specyfikacje dla substancji pomocniczych.

Wytyczne CPMP-ICH: "Specifications - Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products - Chemical Substances", "Specifications - Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products".

3.2.P.4.2. Metody analityczne (nazwa, postać farmaceutyczna)

Jeżeli jest to właściwe, przedstawia się metody analityczne wykorzystywane do badania substancji pomocniczych.

Wytyczne CPMP-ICH: "Validation of analytical methods: definitions and terminology", "Specifications Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products".

3.2.P.4.3. Walidacja metod analitycznych (nazwa, postać farmaceutyczna)

Jeżeli jest to właściwe, przedstawia się informacje na temat walidacji metod analitycznych, stosowanych do badania substancji pomocniczych, łącznie z danymi doświadczalnymi.

Wytyczne CPMP-ICH: "Validation of analytical methods: definitions and terminology", "Validation of analytical procedures: methodology", "Specifications - Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/ Biological Products".

3.2.P.4.4. Uzasadnienie specyfikacji (nazwa, postać farmaceutyczna)

Jeżeli ma to zastosowanie, przedstawia się uzasadnienie proponowanych specyfikacji dla substancji pomocniczych.

Wytyczne CPMP-ICH: "Impurities: residual solvents", "Specifications Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological products".

3.2.P.4.5. Substancje pomocnicze pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego (nazwa, postać farmaceutyczna)

W przypadku substancji pomocniczych pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego przedstawia się informacje na temat przypadkowych zanieczyszczeń, w szczególności źródła pochodzenia, specyfikacje, opis wykonywanych badań, dane na temat bezpieczeństwa wirusologicznego; szczegóły w pkt 3.2.A.2.

Wytyczne CPMP-ICH: "Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin", "Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products", "Specifications - Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Bio-logical Products".

Wytyczna CPMP/CVMP: "Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products".

3.2.P.4.6. Nowe substancje pomocnicze (nazwa, postać farmaceutyczna)

W przypadku substancji pomocniczych stosowanych po raz pierwszy w produkcie leczniczym lub podawanych nową drogą, przedstawia się pełne i szczegółowe dane na temat wytwarzania, charakterystyki i kontroli, z odwołaniem się do danych na temat bezpieczeństwa nieklinicznego i klinicznego, zgodnie ze schematem przyjętym dla substancji czynnej; szczegóły w pkt 3.2.A.3.

Wytyczna CPMP: "On development pharmaceutics".

3.2.P.5. Kontrola produktu leczniczego (nazwa, postać farmaceutyczna)

Wytyczna CPMP: "Specifications and Control Tests on the finished product".

3.2.P.5.1. Specyfikacje (nazwa, postać farmaceutyczna)

Przedstawia się specyfikacje produktu leczniczego.

Wytyczne CPMP-ICH: "Impurities in new drug products", "Specifications Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products - Chemical Substances", "Specifications - Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products".

3.2.P.5.2. Metody analityczne (nazwa, postać farmaceutyczna)

Przedstawia się metody analityczne stosowane do badania produktu leczniczego.

Wytyczne CPMP-ICH: "Validation of analytical methods: definitions and terminology", "Specifications Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products".

3.2.P.5.3. Walidacja metod analitycznych (nazwa, postać farmaceutyczna)

Przedstawia się informacje na temat walidacji metod analitycznych stosowanych do badania produktu leczniczego, łącznie z danymi doświadczalnymi.

Wytyczne CPMP-ICH: "Validation of analytical methods: definitions and terminology", "Validation of analytical procedures: methodology", "Specifications - Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/ Biological Products".

3.2.P.5.4. Badania serii (nazwa, postać farmaceutyczna) Przedstawia się opis serii i wyniki badań serii.

Wytyczne CPMP-ICH: "Impurities in new drug products", "Impurities: residual solvents", "Specifications - Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products - Chemical Substances", "Specifications - Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological products".

3.2.P.5.5. Charakterystyka zanieczyszczeń (nazwa, postać farmaceutyczna)

Przedstawia się informacje na temat charakterystyki zanieczyszczeń, których nie przedstawiono w pkt 3.2.S.3.2.

Wytyczne CPMP-ICH: "Impurities in new drug products", "Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products", "Specifications -Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products - Chemical Substances", "Specifications - Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological products".

3.2.P.5.6. Uzasadnienie specyfikacji (nazwa, postać farmaceutyczna)

Przedstawia się uzasadnienie proponowanych specyfikacji produktu leczniczego.

Wytyczne CPMP-ICH: "Impurities in new drug products", "Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products", "Specifications - Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological products".

3.2.P.6. Wzorce lub materiały odniesienia (nazwa, postać farmaceutyczna)

Przedstawia się informacje na temat wzorców lub materiałów odniesienia, wykorzystywanych do badania produktu leczniczego, jeżeli nie zostały przedstawione w pkt 3.2.S.5.

Wytyczne CPMP-ICH: "Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products", "Specifications Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological products".

3.2.P.7. Opakowanie bezpośrednie i system jego zamknięcia (nazwa, postać farmaceutyczna)

Przedstawia się opis opakowań bezpośrednich i systemów ich zamknięcia, łącznie z wyszczególnieniem materiałów, z których jest wykonany każdy element tych opakowań, wraz ze specyfikacjami dla wymienionych materiałów. Specyfikacja obejmuje opis i identyfikację oraz wymiary krytyczne z rysunkami, jeżeli ma to zastosowanie. Podaje się metody nieopisane w Farmakopei Europejskiej lub jej tłumaczeniu na język polski zawartym w Farmakopei Polskiej; jeżeli Farmakopea Europejska nie zawiera odpowiednich monografii i rozdziałów ogólnych, zastosowanie mają Farmakopea Polska lub odpowiednia farmakopea uznana w państwie członkowskim wraz z ich walidacją, jeżeli ma to zastosowanie.

W przypadku składników opakowania zewnętrznego niepełniących funkcji, w szczególności takich, które nie zapewniają dodatkowej ochrony, przedstawia się wyłącznie zwięzły opis. W przypadku składników opakowania zewnętrznego pełniących dodatkową funkcję przedstawia się szczegółowe informacje.

Informacje dotyczące przydatności opakowań i systemów ich zamknięcia zamieszcza się w pkt 3.2.P.2.

Wytyczna CPMP: "Plastic Primary Packaging Materials".

3.2.P.8. Trwałość (nazwa, postać farmaceutyczna)

Wytyczna CPMP: "On reduced stability testing - bracketing and matrixing".

3.2.P.8.1. Podsumowanie danych na temat trwałości i wnioski (nazwa, postać farmaceutyczna)

Przedstawia się podsumowanie dotyczące typu przeprowadzonych badań, zastosowanych schematów oraz wyników badań. Podsumowanie takie zawiera, w szczególności wnioski dotyczące warunków przechowywania i okresu ważności oraz, jeżeli dotyczy, warunków przechowywania i okresu ważności podczas użytkowania.

Wytyczne CPMP-ICH: "Stability testing guidelines: stability testing of new drug substances and products", "Stability testing: photostability testing of new drug substances and products", "Impurities in new drug products", "Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products", "Specifications - Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products - Chemical Substances".

Wytyczne CPMP: "On stability testing of existing active substances and related finished products", "On maximum shelf-life for sterile products for human use after first opening or following reconstitution", "On the declaration of storage conditions for medicinal products in the products particulars and for active substances", "In-use stability testing of human medicinal products".

3.2.P.8.2. Protokół badań trwałości po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz zobowiązanie dotyczące trwałości (nazwa, postać farmaceutyczna)

Przedstawia się protokół badań trwałości po dopuszczeniu do obrotu oraz zobowiązanie dotyczące trwałości.

Wytyczne CPMP-ICH: "Stability testing guidelines: stability testing of new drug substances and products", "Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/ Biological Products".

Wytyczna CPMP: "On stability testing of existing active substances and related finished products".

3.2.P.8.3. Dane na temat trwałości (nazwa, postać farmaceutyczna)

Wyniki badań trwałości przedstawia się w odpowiedniej formie: tabelarycznej, graficznej lub opisowej. Podaje się informacje na temat metod analitycznych, zastosowanych do uzyskania danych oraz walidację tych metod.

Informacje na temat charakterystyki zanieczyszczeń są zamieszczone w pkt 3.2.P.5.5.

Wytyczne CPMP-ICH: "Stability testing guidelines: stability testing of new drug substances and products", "Stability testing: photostability testing of new drug substances and products", "Validation of analytical methods: definitions and terminology", "Validation of analytical procedures: methodology", "Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products".

Wytyczne CPMP: "On stability testing of existing active substances and related finished products", "In-use stability testing of human medicinal products".

3.2.A. Załączniki

3.2.A.1. Pomieszczenia i wyposażenie produkcyjne (nazwa, wytwórca) Biotech:

Przedstawia się schemat przebiegu procesu wytwarzania, uwzględniający drogi przepływu surowców, personelu, odpadów i produktów pośrednich w obrębie obszarów produkcyjnych i poza nimi. Przedstawia się również informacje na temat przylegających obszarów lub pomieszczeń, które mogłyby mieć znaczenie dla zapewnienia utrzymania produktu we właściwym stanie.

Przedstawia się informacje na temat wszystkich produktów leczniczych będących w trakcie opracowywania lub dopuszczonych do obrotu, które wytwarza się i którymi obraca się na tym samym obszarze, na którym wytwarza się i obraca się produktem leczniczym wnioskodawcy.

Przedstawia się skrócony opis urządzeń wchodzących w bezpośredni kontakt z produktem leczniczym i ich zastosowania, w tym urządzeń przeznaczonych do jednego zastosowania lub wielu zastosowań. Opis ten zawiera, jeżeli ma to zastosowanie, informacje na temat przygotowania, czyszczenia, wyjaławiania i przechowywania określonych urządzeń i materiałów.

Przedstawia się informacje o procedurach, w szczególności czyszczenia i planowania produkcji, o oraz cechach konstrukcyjnych zakładu, w tym o klasyfikacji poszczególnych przestrzeni, w celu zapobieżenia zanieczyszczeniom lub zanieczyszczeniom krzyżowym obszarów i urządzeń, gdzie przeprowadza się operacje związane z przygotowaniem banków komórek i wytwarzaniem produktu leczniczego.

3.2.A.2. Ocena bezpieczeństwa pod kątem przypadkowych zanieczyszczeń (nazwa, postać farmaceutyczna, wytwórca) Przedstawia się informacje oceniające ryzyko ewentualnego zanieczyszczenia czynnikami przypadkowymi.

1. Dla przypadkowych zanieczyszczeń innych niż wirusy

Przedstawia się szczegółowe informacje na temat unikania i kontroli przypadkowych zanieczyszczeń innych niż wirusy, w tym czynników wywołujących zwierzęce gąbczaste encefalopatie, bakterii, mykoplazm, grzybów. Informacje te obejmują, w szczególności certyfikację lub badanie surowców i substancji pomocniczych oraz kontrolę procesu wytwarzania, w sposób właściwy dla materiału, procesu i czynnika.

Wytyczne CPMP-ICH: "Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological Biological Products", "Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products".

Wytyczna CPMP: "Minimizing the Risk of Transmitting animal Spongiform Encephalopathy Agents via Medicinal Products".

2. Dla przypadkowych zanieczyszczeń wirusami

Przedstawia się szczegółowe informacje z badań nad bezpieczeństwem wirusologicznym. Powinny one wykazać, że materiały wykorzystane do produkcji są uważane za bezpieczne oraz, że rozwiązania zastosowane w celu przebadania, oceny i wyeliminowania potencjalnego ryzyka podczas wytwarzania są właściwe.

Wytyczne CPMP-ICH: "Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived From Cell Lines of Human or Animal Origin", "Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/ Biological Products", "Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products".

Wytyczna CPMP: "Virus validation studies: the design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation and removal of viruses".

- materiały pochodzenia biologicznego

Przedstawia się zasadnicze informacje dotyczące oceny bezpieczeństwa wirusologicznego materiałów pochodzenia zwierzęcego lub ludzkiego, w szczególności płynów biologicznych, tkanek, narządów, linii komórkowych, zgodnie z informacjami podanymi w pkt 3.2.S.2.3 i 3.2.P.4.5. W przypadku linii komórkowych przedstawia się informacje na temat doboru, badania i oceny bezpieczeństwa pod kątem ewentualnego zanieczyszczenia komórek wirusami oraz na temat kwalifikacji wirusologicznej banków komórek, zgodnie z informacjami podanymi w pkt 3.2.S.2.3.

- badania podczas odpowiednich etapów procesu wytwarzania

Uzasadnia się dobór badań wirusologicznych, które przeprowadza się w trakcie procesu wytwarzania, w szczególności badań materiału komórkowego, produktu pośredniego lub badań skuteczności usuwania wirusów. Podaje się rodzaj badania, jego czułość i specyficzność, jeżeli dotyczy, jak też częstość wykonywania. Przedstawia się wyniki badań potwierdzających, że na odpowiednim etapie procesu wytwarzania produkt leczniczy jest wolny od zanieczyszczeń wirusami, zgodnie z informacjami podanymi w pkt 3.2.S.2.4 i 3.2.P.3.4.

- badania wirusologiczne produktu pośredniego

Zgodnie z wytycznymi Q5A i Q6B przedstawia się wyniki badań wirusologicznych produktu pośredniego;

- badania skuteczności usuwania wirusów

Zgodnie z wytycznymi Q5A podaje się uzasadnienie i plan działań mających na celu dokonanie oceny skuteczności usuwania wirusów oraz wyniki i ocenę badań nad usuwaniem wirusów. Podaje się dane wykazujące prawidłowość modelu prowadzonego na małą skalę w porównaniu do procesu prowadzonego na skalę przemysłową; uzasadnia się prawidłowość wyboru procedur inaktywacji i usuwania wirusów z urządzeń produkcyjnych i z materiałów; wymienia się etapy procesu wytwarzania, na których można przeprowadzić usuwanie lub inaktywację wirusów -zgodnie z informacjami podanymi w pkt 3.2.S.2.5 i 3.2.P.3.5.

Wytyczne CPMP-ICH: "Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived From Cell Lines of Human or Animal Origin", "Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/ Biological Products", "Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products".

Wytyczna CPMP: "Virus Validation Studies: the Design, Contribution and Interpretation of Studies Validating the Inactivation and Removal of Viruses".

3.2.A.3. Substancje pomocnicze

3.2.R. Informacje regionalne

Dla Rzeczypospolitej Polskiej

Wszelkie dodatkowe informacje na temat substancji czynnych i produktu leczniczego, charakterystyczne dla danego regionu, przedstawia się w części R wniosku. Wnioskodawcy powinni zapoznać się z właściwymi wytycznymi regionalnymi i wytycznymi uprawnionych organów w celu uzyskania dodatkowych wskazówek.

1. Plan walidacji procesu wytwarzania produktu leczniczego

Wytyczna CPMP-ICH: "Note for Guidance on Process Validation"

(CPMP/QWP/848/96, EMA/CVMP/598/99).

2. Wyrób medyczny dołączany do produktu leczniczego

3. Certyfikaty zgodności

4. Produkty lecznicze zawierające materiały pochodzenia zwierzęcego i ludzkiego bądź też produkty lecznicze, w których procesie wytwarzania stosuje się takie materiały

Zgodność z załącznikiem I do dyrektywy 2001/83/WE część I Moduł 3.2 pkt 9

W przypadku gdy w części dotyczącej jakości załączone są dane naukowe potwierdzające tę zgodność, dane te weryfikuje się w ogólnym podsumowaniu jakości (Moduł 2.3.).

Do każdego wniosku załącza się wypełnioną tabelę A dotyczącą materiałów pochodzących od zwierząt, których dotyczą "Note for Guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via medicinal products".

Zamieszcza się certyfikaty zgodności z Farmakopeą Europejską w zakresie TSE, jeżeli są dostępne.

W przypadku materiałów pochodzenia zwierzęcego innych niż wymienione w "Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Medicinal Products" wypełnia się tabelę B "Inne materiały pochodzące od zwierząt".

Jeżeli wniosek dotyczy produktu leczniczego, który zawiera lub wykorzystuje w procesie wytwarzania materiały pochodzenia ludzkiego, wypełnia się tabelę C "Albuminy lub tkanki pochodzące od ludzi".

Tabela A: Materiały pochodzące od zwierząt, których dotyczą wytyczne "Note for Guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via medicinal products"[1]

Produkt leczniczy: (nazwa handlowa/INN)				
Wnioskodawca:				
Nazwa materiału				
Nazwa i adres wytwórcy[2]				
Gatunki i tkanka, z której otrzymano materiał				
Pochodzenie zwierząt (państwa)				
Jeżeli jest dostępny certyfikat zgodności z Farmakopeą Europejską w zakresie TSE[3], podaje się numer, datę wydania oraz załącza się jego kopię				
	Substancja czynna			
	Substancja pomocnicza			
	Odczynnik/składnik podłoża hodowlanego wykorzystany w wytwarzaniu rutynowym			
Zastosowanie materiału	Odczynnik/składnik podłoża hodowlanego wykorzystany do tworzenia macierzystych banków komórek[4]			
	Odczynnik/składnik podłoża hodowlanego wykorzystany do tworzenia roboczych banków komórek			
	Materiał wyjściowy do wytwarzania substancji czynnych			
	Materiał wyjściowy do wytwarzania substancji pomocniczych			
	Inne, podać szczegóły			
Data wypełnienia tabeli				
Podpis i pieczątka lub imię, nazwisko i stanowisko służbowe wnioskodawcy				

[1] "Note for Guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via medicinal products" (Jan 2004 (EMEA/410/01 rev2))

[2] Należy podać wytwórcę, a nie dostawcę/sprzedawcę materiału pochodzenia zwierzęcego. W przypadku takiego samego materiału od różnych wytwórców należy wykorzystać odrębne kolumny dla każdego wytwórcy

[3] Od dnia 1 stycznia 2000 r. wytwórcy materiałów pochodzących od zwierząt mogą składać dokumentację do Farmakopei Europejskiej w celu otrzymania Certyfikatu zgodności z Farmakopeą Europejską w odniesieniu do monografii "Zmniejszanie ryzyka przenoszenia czynników wywołujących zwierzęce gąbczaste encefalopatie przez produkty lecznicze stosowane u ludzi i w weterynarii"

[4] Materiały pochodzące od przeżuwaczy wykorzystywane przy tworzeniu istniejących macierzystych banków komórek należy również przedstawić w tabeli B

Tabela B: Inne materiały pochodzące od zwierząt[1]

Produkt leczniczy: (nazwa handlowa/INN)
Wnioskodawca:

Nazwa materiału				
Nazwa i adres wytwórcy				
Gatunki i tkanka, z której otrzymano materiał				
Pochodzenie zwierząt (państwo/a)				
Zastosowanie materiału	Substancja czynna			
	Odczynnik/składnik podłoża hodowlanego wykorzystany w wytwarzaniu rutynowym			
	Odczynnik/składnik podłoża hodowlanego wykorzystany do tworzenia macierzystych banków komórek[2]			
	Odczynnik/składnik podłoża hodowlanego wykorzystany do tworzenia roboczych banków komórek			
	Materiał wyjściowy do wytwarzania substancji czynnych			
	Substancja pomocnicza			
	Materiał wyjściowy do wytwarzania substancji pomocniczej			
	Inne, podać szczegóły			
Data wypełnienia tabeli				
Podpis i pieczątka lub imię, nazwisko i stanowisko służbowe wnioskodawcy				

[1)] Materiały niepodlegające Note For Guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via medicinal products (Jan 2004 (EMEA/410/01 rev. 2))

[2)] W tabeli przedstawia się również materiały pochodzące od przeżuwaczy wykorzystywane przy tworzeniu istniejących macierzystych banków komórek

Tabela C: Albumina i inne materiały pochodzące z tkanek ludzkich

Produkt leczniczy: (nazwa handlowa/INN)				
Wnioskodawca:				
Nazwa materiału				
Dostawca				
Tkanka, z której pochodzi materiał				
Kraj oddania materiału				
Czy materiał posiada pozwolenie na dopuszczenie do obrotu? Jeżeli tak, podaje się kraje i numery pozwoleń				
	Substancja czynna			
	Substancja pomocnicza			
Zastosowanie materiału	Odczynnik/składnik podłoża hodowlanego			

	Inne, podać szczegóły			
Data wypełnienia tabeli				
Podpis i pieczątka lub imię, nazwisko i stanowisko służbowe wnioskodawcy				

3.3. Piśmiennictwo

Przedstawia się źródła piśmiennictwa, do których się odwoływano.

Aneks do Modułu 3

A - Wykaz wytycznych dotyczących jakości, do których się odwoływano

Odwołania do wytycznych dotyczących jakości przedstawia się, aby ułatwić wnioskodawcom opracowanie chemicznej, farmaceutycznej i biologicznej części wniosku. Wnioskodawcy ponoszą odpowiedzialność za uwzględnienie wszelkich istotnych przepisów prawnych i wytycznych podczas przygotowywania każdej z części ich dokumentacji.

Niżej wymienione wytyczne są dostępne na stronie EMA lub w tomie 3A dokumentu "Rules governing medicinal products in the European Union" - Eudralex, dostępnego na stronie Komisji Europejskiej.

Wykaz wytycznych podlega regularnym uaktualnieniom, dlatego wnioskodawcom zaleca się sprawdzanie strony EMA w celu uzyskania najnowszych wersji lub aneksów do wytycznych.

Wytyczne ogólne

Tytuł dokumentu	Numer/ wersja
Validation of analytical methods: definitions and terminology (Q2A)	CPMP/ICH/381/95
Validation of analytical procedures methodology (Q2B)	CPMP/ICH/281/95
Note for guidance on development pharmaceutics	CPMP/QWP/155/96
Dry Powder Inhalers	CPMP/QWP/158/96
Annex to development pharmaceutics - Decision trees for selection of sterilisation methods	CPMP/QWP/054/98
Investigation on chiral active substances	3CC29a Revision 1993
Note for Guidance on radiopharmaceuticals	3AQ20a Revision w 1990
Note for Guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence	CPMP/EWP/QWP/1401/98
Note for Guidance on Declaration of Storage Conditions A: In the product information of Medicinal Products and B: for Active Substances	CPMP/QWP/609/96 rev. 1
Revision of the Guideline on Excipients in the Package Leaflet	CPMP/463/00*

Wytyczne dotyczące substancji czynnej

Tytuł dokumentu	Numer/wersja
Chemistry of the active substances (Oct 91)	3 AQ5a Revision 1987
Note for Guidance on the Chemistry of new active substances	CPMP/QWP/130/96 rev 1*
Appendix to the Note for Guidance on the clinical investigation of medicinal products in the treatment of schizophrenia - methodology of clinical trials concerning the development of depot preparations of approved medicinal products in schizophrenia	CPMP/EWP/49/01
Guideline on Control of impurities of pharmacopoeial substances: Compliance with the European Pharmacopoeia general monograph "Substances for pharmaceutical use" and general chapter "Control of Impurities in substances for pharmaceutical use"	CPMP/QWP/1529/04*
Stability testing: photo stability testing of new drug substances and products (Q1B)	CPMP/ICH/279/95

Note for Guidance on impurities testing: Impurities in new drug substances (revision of CPMP/ICH/142/95) (Q3A)	CPMP/ICH/2737/99
Impurities: residual solvents (Q3C)	CPMP/ICH/283/95
Maintenance of document for Guidance on Impurities: residual solvents (Q3C)	CPMP/ICH/1507/02
Maintenance of Note for Guidance on Impurities: Residual solvents. PDE for tetrahydrofuran (THF) and N-methylpyrrolidone (NMP) (Q3C (M))	CPMP/ICH/1940/00
Note for Guidance and specifications - Test Procedure and acceptance criteria for new drug substances and new drug products - Chemical substances (Q6A)	CPMP/ICH/367/96
Note for Guidance on stability testing of new drug substances and products (Q1A)	CPMP/ICH/2736/99
Note for Guidance on bracketing and matrixing designs for stability testing of drug substances and drug products (Q1D) - replaces CPMP/QWP/157/96	CPMP/ICH/4104/00
Guideline on stability testing: Stability testing of existing active substances and related finished products	CPMP/QWP/122/02 rev 1*
Note for Guidance on summary of requirements for active substances in part II of the dossier	CPMP/QWP/297/97
Guideline on Active Substance Master File Procedure	CPMP/QWP/227/02*

Wytyczne dotyczące produktów leczniczych

Tytuł dokumentu	Numer/wersja
Limitations to the use of ethylene oxide in the manufacture of medicinal products	CPMP/QWP/2845/00
The use of ionising radiation in the manufacture of medicinal products	3AQ4a Revision 1991
Plastic primary packaging materials	3AQ10a Revision February 1994
Guideline on the use of antioxidants andpreservatives in medicinal products	CPMP/QWP/115/95
Excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product	3AQ91 Revision February 1994
Stability testing: photo stability testing of new drug substances and products (Q1B)	CPMP/ICH/279/95
Stability testing requirements for new dosage forms (Q1C)	CPMP/ICH/280/95
Impurities in new drug products (Q3B (R))	CPMP/ICH/2738/99
Impurities: residual solvents (Q3C)	CPMP/ICH/283/95
Maintenance of document for Guidance on Impurities: residual solvents (Q3C)	CPMP/ICH/1507/02
Note for Guidance and specifications - Test procedure and acceptance criteria for new drug substances and new drug products - Chemical substances (Q6A)	CPMP/ICH/3 67/96
Revision of Note for Guidance on stability testing: Stability testing of new active substance and medicinal products (Q1A (R))	CPMP/ICH/2736/99
Note for Guidance on manufacture of the finished dosage form	CPMP/QWP/486/95
Note for Guidance on maximum shelf-life of sterile products for human use after first opening or following reconstitution	CPMP/QWP/159/96
Guidance on stability of established active ingredients and finished	CPMP/QWP/556/96

products	
Note for Guidance on stability testing for a type II variation to a marketing authorisation	CPMP/QWP/576/95
Note for Guidance on the declaration of storage conditions for medicinal products in the products particulars	CPMP/QWP/609/96
Note for Guidance on quality of modified release products: A. Oral dosage forms, B. Transdermal dosage forms Section I (Quality)	CPMP/QWP/604/96
Note for Guidance on process validation	CPMP/QWP/848/96 EMEA/ CVMP/598/99
Note for Guidance on in-use stability testing of human medicinal products	CPMP/QWP/2934/99
Note fur Guidance on start of shelf-life of the finished dosage form	CPMP/QWP/072/96
Note for Guidance on parametric release	CPMP/QWP/3015/99
Note for guidance on Quality of water for pharmaceutical use	CPMP/QWP/158/01
Guideline on Medicinal Gases - Pharmaceutical Documentation	CPMP/QWP/1719/00
Note for Guidance on Requirements for pharmaceutical documentation for pressurized metered dose inhalation products	CPMP/QWP/2845/00
Note for Guidance on the use of Near Infrared Spectroscopy by the pharmaceutical industry and the data requirements for new submissions and variations	CPMP/QWP/3309/01
Evaluation of stability data (Q1E)	CPMP/ICH/420/02
Stability data package for registration: climatic Zones III and IV (Q1F)	CPMP/ICH/421/02
Note for Guidance on bracketing and matrixing designs for stability testing of drug substances and drug products (Q1D) - replaces CPMP/QWP/157/96	CPMP/ICH/4104/00
Guideline on stability testing: Stability testing of existing active substances and related finished products	CPMP/QWP/122/02 rev 1*

B - Wykaz wytycznych dotyczących biotechnologii, do których się odwoływano

Odwołania do wytycznych dotyczących jakości przedstawia się, aby ułatwić wnioskodawcom opracowanie chemicznej, farmaceutycznej i biologicznej części wniosku. Wnioskodawcy ponoszą odpowiedzialność za uwzględnienie wszelkich istotnych przepisów prawnych i wytycznych podczas przygotowywania każdej z części ich dokumentacji.

Wykaz wytycznych należy każdorazowo aktualizować.

Niżej wymienione wytyczne są dostępne na stronie EMA lub w tomie 3A dokumentu "Rules governing medicinal products in the European Union" - Eudralex, dostępnego na stronie Komisji Europejskiej.

Wytyczne ogólne

Tytuł dokumentu	Numer/wersja
Production and quality control of medicinal products derived by recombinant DNA technology	3AB1a, Revision December 1994
Production and quality control of cytokine products derived by biotechnological processes	3AB3a Revision February 1990
Production and quality control of monoclonal antibodies	3AB4a Revision December 1994
Use of transgenic animals in the manufacture of biological medicinal products for human use	3AB7a Revision December 1994
Tests on samples of biological origin	3AB11a
Gene therapy product quality aspects in the production of vectors and genetically modified somatic cells	3AB6a Revision December 1994

Guideline on Comparability of MedicinalProducts containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Quality issues	CPMP/BWP/3207/00/Rev 1*
Lactose prepared using calf rennet: risk assessment in relationship to bovine spongiform encephalopathies (BSE)	EMEA/CPMP/571/02
Final EU recommendations for the influenza vaccine composition for the season 2003/2004	CPMP/BWP/6011/03
Revised CPMP position statement on CJD and Plasma-derived and Urine-derived medicinal products	CPMP/BWP/2879/02
Position Statement on West Nile Virus and Plasma-Derived Medicinal Products	CPMP/BWP/3752/03*
Guidance on the Description of composition ofpegylated (conjugated) proteins in the SPC	CPMP/BWP/3068/03*
Note for Guidance on the Warning on transmissible agents in SPCs and Package Leaflets for Plasma-Derived Medicinal Products	CPMP/BPWG/BWP/561/03*
EMA workshop on viral safety of plasma-derived medicinal products with particular focus on non-enveloped viruses; incl. Addendum representing the conclusions and recommendations of the BWP & BPWG	CPMP/BWP/BPWG/4080/00 CPMP/ BWP/BPWG/93/01

Wytyczne dotyczące substancji czynnej i produktów leczniczych

Tytuł dokumentu	Numer/wersja
Note for Guidance on virus validation studies: the design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation and removal of viruses	CPMP/BWP/268/95
Note for Guidance on allergen products	CPMP/BWP/243/96
Note for Guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines	CPMP/BWP/214/96
Cell Culture inactivated influenza vaccines - Annex to Note for Guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines	CPMP/BWP/2490/00
Guideline on Dossier Structure and Content for Pandemic Influenza Vaccine Marketing Authorisation Application	CPMP/VEG/4717/03*
Points to consider on the development of live attenuated influenza vaccines	CPMP/BWP/2289/01
Note for Guidance on pharmaceutical and biological aspects of combined vaccines	CPMP/BWP/477/97
Development pharmaceutics for biotechnological and biological products -Annex to Note for Guidance on development pharmaceutics (CPMP/ QWP/155/96)	CPMP/BWP/328/99
TSE Revision of Joint CPMP/CVMP Note for Guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products	EMEA/410/01 rev. 2*
Note for Guidance on plasma-derived medicinal products	CPMP/BWP/269/95, Revision 3
Note for Guidance on Production and quality control of animal immunoglobulins and immunosera for human use	CPMP/BWP/2712/02
Note for Guidance on specifications: test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products (Q6B)	CPMP/ICH/365/96
Note for Guidance on quality of biotechnological products: viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin (Q5A)	CPMP/ICH/295/95

Note for Guidance on quality of biotechnological products: analysis of the expression construct in cell lines used for production of r-DNA derived protein products (Q5B)	CPMP/ICH/139/95
Note for Guidance on quality of biotechnological products: stability testing of biotechnological/biological products (Q5C)	CPMP/ICH/138/95
Note for Guidance on quality of biotechno logical products: derivation and characterisation of Cell substrates used for production of biotechno logical/ biological products (Q5D)	CPMP/ICH/294/95
Note for Guidance on the Quality, Preclinical and Clinical Aspects of Gene Transfer Medicinal Products	CPMP/BWP/3088/99
Points to Consider on the Manufacture and Quality Control of Human Somatic Cell Therapy	CPMP/BWP/41450/98
Points to Consider on the Reduction, Elimination or Substitution of Thiomersal in Vaccines	CPMP/BWP/2517/00
Note for Guidance on the Use of bovine serum in the manufacture of human biological medicinal products	CPMP/BWP/1793/02*
Note for Guidance on Pharmaceutical aspects of the product information for human vaccines	CPMP/BWP/2758/02*
Position Statement on the Quality of water used in the production of vaccines for parenteral use	CPMP/BWP/1571/02 rev. 1*
Guideline on the Scientific Data Requirements for a Plasma Master File (PMF)	CPMP/BWP/3 794/03*
Guideline on Requirements for Plasma Master File (PMF) Certification	CPMP/BWP/4663/03*
Vaccine Antigen Master File: Guideline on requirements for Vaccine Antigen Master File (VAMF) Certification	CPMP/BWP/4548/03*
Guideline on the scientific data requirements for a Vaccine Antigen Master File (VAMF)	CPMP/BWP/3 734/03*
Development of Vaccinia Virus Based Vaccines against Smallpox	EMEA/CPMP/1100/02

* Nowa wytyczna

Moduł 3. Jakość - produkt leczniczy roślinny

Informacje chemiczno-farmaceutyczne i biologiczne na temat substancji czynnych i produktów leczniczych roślinnych

CTD - Moduł 3 - produkty lecznicze roślinne

Zakres wytycznych

3.1. Spis treści Modułu 3

3.2. Dane zasadnicze

3.2.S. Substancja czynna (nazwa, wytwórca). W przypadku produktu leczniczego zawierającego więcej niż jedną substancję czynną informacje wymagane w części "S" podaje się w całości dla każdej z tych substancji.

3.2.S.1. Informacje ogólne (nazwa, wytwórca)

3.2.S.1.1. Nazewnictwo (nazwa, wytwórca)

Zamieszcza się informacje dotyczące nazewnictwa substancji roślinnej:

1) binominalną nazwę naukową rośliny (rodzaj, gatunek, odmiana i autor) oraz chemotyp (jeżeli dotyczy);

2) części roślin;

3) definicję substancji roślinnej;

4) inne nazwy (synonimy w innych farmakopeach);

5) kod laboratoryjny.

Zamieszcza się informacje dotyczące nazewnictwa przetworu roślinnego:

1) binominalną nazwę naukową rośliny (rodzaj, gatunek, odmiana i autor) oraz chemotyp (jeżeli dotyczy);

2) części roślin;
3) definicję przetworu roślinnego;
4) stosunek ilości użytej substancji roślinnej do ilości otrzymanego przetworu roślinnego (Drug Extract Ratio (DER));
5) rozpuszczalniki ekstrakcyjne;
6) inne nazwy (synonimy w innych farmakopeach);
7) kod laboratoryjny.
3.2.S.1.2 Struktura (nazwa, wytwórca)
Zamieszcza się informacje dotyczące substancji roślinnych i przetworów roślinnych, jeżeli dotyczy:
1) postać fizyczną;
2) opis składników o znanym działaniu terapeutycznym lub markerów (wzór cząsteczkowy, względna masa cząsteczkowa, wzór strukturalny uwzględniający względną i absolutną stereochemię, wzór cząsteczkowy i względna masa cząsteczkowa);
3) inne składniki.
3.2.S.1.3. Właściwości ogólne (nazwa, wytwórca)
3.2.S.2. Wytwarzanie (nazwa, wytwórca)
3.2.S.2.1. Wytwórcy (nazwa, wytwórca)
W przypadku substancji roślinnych
Podaje się nazwę, adres i zakres odpowiedzialności każdego dostawcy, łącznie z wytwórcami kontraktowymi, oraz każde proponowane miejsce wytwarzania lub zakład biorący udział w wytwarzaniu i procesie kontroli substancji roślinnej, jeżeli ma to zastosowanie.
W przypadku przetworów roślinnych
Podaje się nazwę, adres i zakres odpowiedzialności każdego wytwórcy, łącznie z wytwórcami kontraktowymi, oraz każde proponowane miejsce lub zakład, w których są prowadzone wytwarzanie i kontrola przetworu roślinnego, jeżeli ma to zastosowanie.
3.2.S.2.2. Opis procesu wytwarzania (nazwa, wytwórca)
W przypadku substancji roślinnych zamieszcza się informacje o procesie wytwarzania i zbioru roślin, w tym:
1) rejon geograficzny pochodzenia rośliny leczniczej;
2) warunki uprawy, zbioru, suszenia i przechowywania;
3) wielkość serii.
W przypadku przetworów roślinnych zamieszcza się informacje dotyczące procesu wytwarzania przetworu roślinnego, w tym:
1) opis procesu wytwarzania (w tym schemat blokowy);
2) rozpuszczalniki, odczynniki;
3) etapy oczyszczania;
4) sposób standaryzacji;
5) wielkość serii.
3.2.S.2.3. Kontrola materiałów (nazwa, wytwórca)
3.2.S.2.4. Kontrole etapów krytycznych i produktów pośrednich (nazwa, wytwórca)
3.2.S.2.5. Walidacja lub ocena procesów (nazwa, wytwórca)
3.2.S.2.6. Badania rozwojowe procesu wytwarzania (nazwa, wytwórca)
Zamieszcza się krótkie podsumowanie opisujące opracowywanie substancji roślinnych i przetworów roślinnych, z uwzględnieniem proponowanej drogi podania i stosowania. Omawia się skład fitochemiczny substancji roślinnych i przetworów roślinnych opisanych w pkt 3.2.S.1, w porównaniu do danych z piśmiennictwa, jeżeli ma to zastosowanie.
3.2.S.3. Charakterystyka (nazwa, wytwórca)
5.2.S.3.1. Opis struktury i innych cech charakterystycznych (nazwa, wytwórca)
W przypadku substancji roślinnych zamieszcza się charakterystykę botaniczną, makroskopową, mikroskopową, fitochemiczną oraz informacje o aktywności biologicznej, jeżeli konieczne.

W przypadku przetworów roślinnych zamieszcza się charakterystykę fitochemiczną, fizykochemiczną oraz informacje o aktywności biologicznej, jeżeli konieczne.

3.2.S.3.2. Zanieczyszczenia (nazwa, wytwórca)

3.2.S.4. Kontrola substancji czynnej (nazwa, wytwórca)

Zamieszcza się dane dotyczące substancji roślinnych i przetworów roślinnych.

5.2.S.4.1. Specyfikacja (nazwa, wytwórca)

3.2.S.4.2. Metody analityczne (nazwa, wytwórca)

3.2.S.4.3. Walidacja metod analitycznych (nazwa, wytwórca)

3.2.S.4.4. Badania serii (nazwa, wytwórca)

3.2.S.4.5. Uzasadnienie specyfikacji (nazwa, wytwórca)

3.2.S.5. Wzorce lub materiały odniesienia (nazwa, wytwórca)

3.2.S.6. Opakowanie bezpośrednie i system jego zamknięcia (nazwa, wytwórca)

3.2.S. 7. Trwałość (nazwa, wytwórca)

5.2.S.7.1. Podsumowanie danych na temat trwałości i wnioski (nazwa, wytwórca)

3.2.S.7.2. Protokół badań trwałości po uzyskaniu zatwierdzenia i zobowiązanie dotyczące trwałości (nazwa, wytwórca)

3.2.S.7.3. Dane na temat trwałości (nazwa, wytwórca)

3.2.P. Produkt leczniczy (nazwa, postać farmaceutyczna)

3.2.P.1. Opis i skład produktu leczniczego (nazwa, postać farmaceutyczna)

3.2.P.2. Badania rozwojowe nad produktem leczniczym (nazwa, postać farmaceutyczna)

3.2.P.2.1. Skład produktu leczniczego (nazwa, postać farmaceutyczna)

3.2.P.2.1.1. Substancja czynna (nazwa, postać farmaceutyczna)

3.2.P.2.1.2. Substancje pomocnicze (nazwa, postać farmaceutyczna)

3.2.P.2.2. Produkt leczniczy (nazwa, postać farmaceutyczna)

3.2.P.2.2.1. Badania rozwojowe dotyczące składu i postaci farmaceutycznej (nazwa, postać farmaceutyczna)

W przypadku produktów leczniczych roślinnych zamieszcza się krótkie podsumowanie opisujące proces opracowywania roślinnego produktu leczniczego, z uwzględnieniem proponowanej drogi podania i stosowania. Omawia się skład fitochemiczny produktu leczniczego opisanego w pkt 3.2.P.1 w porównaniu do danych z piśmiennictwa, jeżeli ma to zastosowanie.

3.2.P.2.2.2. Nadmiary (nazwa, postać farmaceutyczna)

3.2.P.2.2.3. Właściwości fizykochemiczne i biologiczne (nazwa, postać farmaceutyczna)

3.2.P.2.3. Badania rozwojowe dotyczące procesu wytwarzania (nazwa, postać farmaceutyczna)

3.2.P.2.4. Opakowanie bezpośrednie i system jego zamknięcia (nazwa, postać farmaceutyczna)

3.2.P.2.5. Charakterystyka mikrobiologiczna (nazwa, postać farmaceutyczna)

3.2.P.2.6. Zgodność (nazwa, postać farmaceutyczna)

3.2.P.3. Wytwarzanie (nazwa, postać farmaceutyczna)

3.2.P.3.1. Wytwórcy (nazwa, postać farmaceutyczna)

3.2.P.3.2. Skład serii (nazwa, postać farmaceutyczna)

3.2.P.3.3. Opis procesu wytwarzania i jego kontroli (nazwa, postać farmaceutyczna)

3.2.P.3.4. Kontrole etapów krytycznych i produktów pośrednich (nazwa, postać farmaceutyczna)

3.2.P.3.5. Walidacja i ocena procesu (nazwa, postać farmaceutyczna)

3.2.P.4. Kontrola substancji pomocniczych (nazwa, postać farmaceutyczna)

3.2.P.4.1. Specyfikacje (nazwa, postać farmaceutyczna)

3.2.P.4.2. Metody analityczne (nazwa, postać farmaceutyczna)

3.2.P.4.3. Walidacja metod analitycznych (nazwa, farmaceutyczna)

3.2.P.4.4. Uzasadnienie specyfikacji (nazwa, postać farmaceutyczna)

3.2.P.4.5. Substancje pomocnicze pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego (nazwa, postać farmaceutyczna)

3.2.P.4.6. Nowe substancje pomocnicze (nazwa, postać farmaceutyczna)

3.2.P.5. Kontrola produktu leczniczego (nazwa, postać farmaceutyczna)
3.2.P.5.1. Specyfikacje (nazwa, postać farmaceutyczna)
3.2.P.5.2. Metody badań analitycznych (nazwa, postać farmaceutyczna)
3.2.P.5.3. Walidacja metod analitycznych (nazwa, postać farmaceutyczna)
3.2.P.5.4. Badania serii (nazwa, postać farmaceutyczna)
3.2.P.5.5. Charakterystyka zanieczyszczeń (nazwa, postać farmaceutyczna)
3.2.P.5.6. Uzasadnienie specyfikacji (nazwa, postać farmaceutyczna)
3.2.P.6. Wzorce lub materiały odniesienia (nazwa, postać farmaceutyczna)
3.2.P.7. Opakowanie bezpośrednie i system jego zamknięcia (nazwa, postać farmaceutyczna)
3.2.P.8. Trwałość (nazwa, postać farmaceutyczna)
3.2.P.8.1. Podsumowanie danych na temat trwałości i wnioski (nazwa, postać farmaceutyczna)
3.2.P.8.2. Protokół badań trwałości po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz zobowiązanie dotyczące trwałości (nazwa, postać farmaceutyczna)
3.2.P.8.3. Dane na temat trwałości (nazwa, postać farmaceutyczna)

3.2.R. Informacje regionalne

Dla Rzeczypospolitej Polskiej

Wszelkie dodatkowe informacje na temat substancji czynnych i produktu leczniczego, charakterystyczne dla danego regionu podaje się w części R wniosku. Wnioskodawcy powinni zapoznać się z właściwymi wytycznymi regionalnymi i wytycznymi uprawnionych organów w celu uzyskania dodatkowych wskazówek.

1. Plan walidacji procesu dla produktu leczniczego

2. Wyrób medyczny dołączany do produktu leczniczego

3. Certyfikaty zgodności

4. Produkty lecznicze zawierające materiały pochodzenia zwierzęcego i ludzkiego bądź też produkty lecznicze, w których procesie wytwarzania stosuje się takie materiały

Zgodność z załącznikiem I do dyrektywy 2001/83/WE część I Moduł 3.2 pkt 9.

3.3. Piśmiennictwo

Załącznik do Modułu 3

A. Wykaz wytycznych dotyczących jakości

Wytyczne ogólne

Wytyczne dotyczące substancji czynnej

Wytyczne dotyczące produktu leczniczego

B. Wykaz wytycznych dotyczących biotechnologii

C. Wykaz wytycznych dotyczących roślinnego produktu leczniczego

Tytuł dokumentu	Numer/wersja
Note for Guidance on Quality of Herbal Medicinal Products	CPMP/QWP/2819/00EMEA/ CVMP/814/00
Note for Guidance on Specifications: Test procedures and Acceptance Criteria for Herbal Drugs, Herbal Drug Preparations and Herbal Medicinal Products	CPMP/QWP/2820/00EMEA/ CVMP/815/00
Note for Guidance on Quality of Water for Pharmaceutical Use	CPMP/QWP/158/01EMEA/ CVMP/115/01)

Moduł 4. Sprawozdania z badań nieklinicznych

Wytyczne przedstawiają uzgodniony format organizacyjny sprawozdań z badań nieklinicznych, zamieszczonych w CTD, przedstawiany organom regulacyjnym. Nie wskazują one rodzaju wymaganych badań, lecz odpowiedni format prezentacji uzyskanych danych nieklinicznych.

Odpowiednia lokalizacja badań poszczególnych zwierząt jest zamieszczona w sprawozdaniu lub stanowi załącznik do niego.

4.1. Spis treści Modułu 4

Zamieszcza się spis treści, który stanowi wykaz wszystkich sprawozdań z badań nieklinicznych oraz przedstawia lokalizację każdego sprawozdania z badań w CTD.

4.2. Sprawozdania z badań

Sprawozdania z badań przedstawia się w następującej kolejności:

4.2.1 Farmakologia

4.2.1.1 Farmakodynamika związana ze wskazaniami

4.2.1.2 Farmakodynamika niezwiązana ze wskazaniami

4.2.1.3 Farmakologia bezpieczeństwa

4.2.1.4 Farmakodynamiczne interakcje z innymi produktami leczniczymi

4.2.2 Farmakokinetyka

4.2.2.1 Metody analityczne i sprawozdania z walidacji (jeżeli dostępne są oddzielne sprawozdania)

4.2.2.2 Wchłanianie

4.2.2.3 Dystrybucja

4.2.2.4 Metabolizm

4.2.2.5 Wydalanie

4.2.2.6 Farmakokinetyczne interakcje z innymi produktami leczniczymi (niekliniczne)

4.2.2.7 Inne badania farmakokinetyczne

4.2.3 Toksykologia

4.2.3.1 Toksyczność po podaniu jednorazowym (w porządku według gatunku użytego zwierzęcia, drogi podania)

4.2.3.2 Toksyczność po podaniu wielokrotnym (w porządku według gatunku użytego zwierzęcia, drogi podania, czasu trwania, łącznie z oceną odpowiednich badań toksykokinetycznych)

4.2.3.3 Genotoksyczność

4.2.3.3.1 In vitro

4.2.3.3.2 In vivo (łącznie z oceną odpowiednich badań toksykokinetycznych)

4.2.3.4 Rakotwórczość (łącznie z oceną odpowiednich badań toksykokinetycznych)

4.2.3.4.1 Badania długookresowe (w porządku według gatunku użytego zwierzęcia, z uwzględnieniem badań ustalania zakresu dawkowania, jeżeli badanie to nie mogło być odpowiednio wykonane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym lub w badaniach farmakokinetycznych)

4.2.3.4.2 Badania krótkookresowe lub średniookresowe (z włączeniem badań zakresu dawkowania, jeżeli badanie to nie mogło być odpowiednio wykonane w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym lub w badaniach farmakokinetycznych)

4.2.3.4.3 Inne badania

4.2.3.5 Badania toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój potomstwa (z włączeniem badań zakresu dawkowania i odpowiednich badań toksykokinetycznych)

(Jeżeli zastosowano zmodyfikowane modele badawcze, podtytuły przedstawianego tu omówienia również należy odpowiednio zmodyfikować.)

4.2.3.5.1 Płodność i wczesny rozwój zarodka

4.2.3.5.2 Rozwój zarodka i płodu

4.2.3.5.3 Rozwój przed- i pourodzeniowy, z uwzględnieniem stanu funkcjonalnego organizmu matek

4.2.3.5.4 Badania obejmujące podawanie produktu leczniczego potomstwu (zwierzęta młodociane) lub dalszą ocenę potomstwa

4.2.3.6 Tolerancja miejscowa

4.2.3.7 Inne badania toksyczności (jeżeli są dostępne)

4.2.3.7.1 Antygenowość

4.2.3.7.2 Immunotoksyczność

4.2.3.7.3 Badania mechanizmu działania (jeżeli nie były omawiane gdzie indziej)

4.2.3.7.4 Uzależnienie

4.2.3.7.5 Badania metabolitów

4.2.3.7.6 Badania zanieczyszczeń

4.2.3.7.7 Inne badania

4.3. Piśmiennictwo

Załącznik do Modułu 4

Spis piśmiennictwa do wytycznych do badań nieklinicznych

Piśmiennictwo do wytycznych UE podaje się w celu ułatwienia podmiotom odpowiedzialnym sporządzania części chemicznej, farmaceutycznej i biologicznej wniosku. Obowiązkiem wnioskodawców jest dopilnowanie, aby wszystkie stosowne przepisy prawne i wytyczne były uwzględnione przy sporządzaniu każdej części dokumentacji.

Przedstawione poniżej wytyczne są dostępne na stronie EMA http://www.ema.eu.int lub w tomie 3B opracowania "Rules governing medicinal products in the European Union" - Eudralex, dostępnego na stronie Komisji Europejskiej.

Pomimo regularnej aktualizacji niniejszego załącznika, wnioskodawcom zaleca się sprawdzenie strony EMA w celu uzyskania najnowszej wersji lub uzupełnień wytycznych wymienionych poniżej.

4.2.1. Farmakologia

Tytuł dokumentu	Numer/wersja
Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals	CPMP/ICH/539/00 (ICHS7A)
Points to Consider on the assessment of the potential for QT interval prolongation by non-cardiovascular medicinal products	CPMP/SWP/986/96

4.2.2. Farmakokinetyka

Tytuł dokumentu	Numer/wersja
Pharmacokinetics and metabolic studies in the safety evaluation of new medicinal products in animals	Eudralex tom 3B
Toxicokinetics: the assessment of systemic exposure in toxicity studies	CPMP/ICH/3 84/95 (ICH S3A)
Pharmacokinetics: Guidance for repeated dose tissue distribution studies	CPMP/ICH/385/95 (ICH S3B)

4.2.3. Toksykologia

Tytuł dokumentu	Numer/wersja
Note for Guidance on single dose toxicity	Eudralex tom. 3B
Duration of chronic toxicity testing in animals (rodent and non-rodent toxicity testing)	CPMP/ICH/3 00/95 (ICHS4A)
Guidance on specific aspects of regulatory genotoxicity tests for pharmaceuticals	CPMP/ICH/141/95 (ICH2A)
Genotoxicity: a standard battery for genotoxicity testing of pharmaceuticals	CPMP/ICH/174/95/(ICH 2B)
Guideline on carcinogenic potential	Eudralex tom. 3B (przewidywane uaktualnienie i zastąpienie przez: Update of Note for Guidance on Carcinogenic Potential CPMP/ SWP/2877/00)
Note for Guidance on Carcinogenic potential	CPMP/SWP/2877/00
Guideline on the need for carcinogenicity studies of Pharmaceuticals	CPMP/ICH/140/95 (ICH S1A)
Carcinogenicity: testing for carcinogenicity of pharmaceuticals	CPMP/ICH/299/95 (ICH S1B)
Dose selection for carcinogenicity studies of pharmaceuticals	CPMP/ICH/383/95 (ICH S1C)
Addendum to Note for Guidance on dose selection for carcinogenicity studies of Pharmaceuticals: addition of a limit dose and related doses	CPMP/ICH/3 66/96 (ICH S1C[R])
Points to consider on the Non-clinical assessment of the	CPMP/SWP/372/01

carcinogenic potential of human insulin analogues	
SWP Conclusions and recommendations with regard to the use of genetically modified animal models for carcinogenicity assessment	CPMP/SWP/2592/02
Reproductive toxicology: detection of toxicity to reproduction for medicinal products including toxicity to male fertility	CPMP/ICH/386/95 (ICH S5A) oraz CPMP/ICH/136/95 (ICH S5B)
Points to consider on the Need for assessment of reproduction toxicity of human insulin analogues	CPMP/SWP/2600/01
Note for Guidance on non-clinical local tolerance testing of medicinal products	CPMP/SWP/2145/00

Wytyczne ogólne

Tytuł dokumentu	Numer/wersja
Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals	CPMP/ICH/302/95 (ICH S6)
Note for Guidance on preclinical pharmacological toxicological testing of vaccines	CPMP/SWP/465/95
Note for Guidance on the pre-clinical evaluation of anti-cancer medicinal products	CPMP/SWP/997/96
Replacement of animal studies by in-vitro models	CPMP/SWP/728/95
Environmental risk assessment for human medicinal products containing or consisting of GMOs (w trakcie nowelizacji)	EudraLex torn 3 B
Note for Guidance on Photosafety testing	CPMP/SWP/398/01
Position Paper on the non-clinical safely studies to support clinical trials with a single micro dose	CPMP/SWP/2599/02
Note for Guidance on comparability of medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance - annex on non-clinical and clinical issues	CPMP/3097/02*
Revised Public Statement on Thiomersal in vaccines for Human Use	CPMP/VEG/1194/04 v02*
Guideline on Dossier Structure and Content for Pandemic Influenza Vaccine Marketing Authorisation Application	CPMP/VEG/4717/03 *

* Nowa wytyczna.

Moduł 5

Wstęp

W wyniku porozumienia ICH opublikowano wytyczne dotyczące sposobu przedstawienia i zakresu sprawozdań z badań klinicznych (ICH E3). Dokument ten zawiera wytyczne do sporządzenia sprawozdań z badań, przedstawiania innych danych klinicznych w postaci CTD, w celu wprowadzenia do obrotu produktu leczniczego przeznaczonego do stosowania u ludzi. Elementy te mają na celu ułatwienie przygotowania i przeglądu wniosku o dopuszczenie do obrotu.

Celem wytycznych nie jest określenie rodzaju badań wymaganych dla uzyskania dopuszczenia do obrotu. Wskazują one jedynie odpowiedni sposób przedstawienia sprawozdań z badań klinicznych, zawartych w dokumentacji złożonej w procesie rejestracyjnym.

Szczegółowy sposób przedstawiania sprawozdań z badań klinicznych i powiązanych z nimi informacji w Module 5

Wytyczne zalecają określoną organizację układu sprawozdań z badań klinicznych oraz odnośnych informacji w celu ułatwienia przeglądu i sprawdzenia kompletności dokumentów. Lokalizacja sprawozdania w dokumentacji jest uwarunkowana głównym celem badania. Każde sprawozdanie z badania występuje tylko w jednej części. Jeżeli istnieje kilka celów, badanie powinno być przywołane w różnych częściach. Określenia takie, jak "nie dotyczy" lub "nie przeprowadzono badania", są stosowane wówczas, gdy brak sprawozdania lub informacji odnośnie do danej części.

5.1. Spis treści Modułu 5

Spis treści sprawozdań z badań sporządza się w sposób wskazany poniżej.

5.1. Spis treści Modułu 5

5.2. Tabelaryczny spis wszystkich badań klinicznych

5.3. Sprawozdania z badań klinicznych

5.3.1. Sprawozdania z badań biofarmaceutycznych

5.3.1.1. Sprawozdania z badań biodostępności (BA)

5.3.1.2. Sprawozdania z badań porównawczych biodostępności (BA) i biorównoważności (BE)

5.3.1.3. Sprawozdania z badań korelacji in vitro - in vivo

5.3.1.4. Sprawozdania z bioanalitycznych i analitycznych metod badań z udziałem ludzi

5.3.2. Sprawozdania z badań dotyczących farmakokinetyki z zastosowaniem biomateriałów pochodzenia ludzkiego

5.3.2.1. Sprawozdania z badań wiązania z białkami osocza

5.3.2.2. Sprawozdania z badań metabolizmu w wątrobie i interakcji z produktami leczniczymi

5.3.2.3. Sprawozdania z badań z zastosowaniem innych biomateriałów pochodzenia ludzkiego

5.3.3. Sprawozdania z badań farmakokinetycznych (PK) u ludzi

5.3.3.1. Sprawozdania z badań farmakokinetyki i wstępne badania tolerancji u zdrowych osób

5.3.3.2. Sprawozdania z badań farmakokinetyki i wstępne badania tolerancji u pacjentów

5.3.3.3. Sprawozdania z badań farmakokinetyki, z uwzględnieniem czynników wewnętrznych

5.3.3.4. Sprawozdania z badań farmakokinetyki, z uwzględnieniem czynników zewnętrznych

5.3.3.5. Sprawozdania z badań farmakokinetyki populacyjnej

5.3.4. Sprawozdania z badań farmakodynamicznych (PD) u ludzi

5.3.4.1. Sprawozdania z badań farmakodynamicznych i PK/PD u osób zdrowych

5.3.4.2. Sprawozdania z badań farmakodynamicznych i PK/PD u pacjentów

5.3.5. Sprawozdania z badań skuteczności i bezpieczeństwa

5.3.5.1. Sprawozdania z badań klinicznych kontrolowanych, odpowiednich do wnioskowanego wskazania

5.3.5.2. Sprawozdania z badań klinicznych niekontrolowanych

5.3.5.3. Sprawozdania z analiz danych pochodzących z więcej niż jednego badania

5.3.5.4. Sprawozdania z innych badań klinicznych

5.3.6. Sprawozdania z doświadczeń zdobytych po wprowadzeniu do obrotu

5.3.7. Formularze opisu przypadków i wykazy poszczególnych pacjentów

5.4. Piśmiennictwo

5.2. Tabelaryczny spis wszystkich badań klinicznych

Należy sporządzić tabelaryczny spis wszystkich badań klinicznych i odnośnych informacji. Dla każdego uwzględnionego badania spis zawiera rodzaj informacji wyszczególniony w tabeli 5.1 tych wytycznych. W spisie mogą znaleźć się inne informacje, jeżeli wnioskodawca uznaje za przydatne. Kolejność badań ujętych w spisie jest opisana w pkt 5.3. Zastosowanie innej kolejności musi być odnotowane i wyjaśnione we wstępie do spisu.

5.3. Sprawozdania z badań klinicznych

5.3.1. Sprawozdania z badań biofarmaceutycznych

Badania biodostępności mają na celu ocenę współczynnika i zakresu uwalniania substancji czynnej z produktu leczniczego. W badaniach porównujących biodostępność i oceniających biorównoważność można wykorzystać wyniki badań farmakokinetyki, farmakodynamiki i klinicznych, po podaniu jednorazowym lub wielokrotnym, oraz wyniki testów uwalniania in vitro. Jeżeli głównym celem badania jest ocena farmakokinetyki produktu leczniczego i jednocześnie badanie zawiera informacje dotyczące biodostępności, sprawozdanie z badania zamieszcza się w pkt 5.3.1 z odniesieniem do pkt 5.3.1.1 lub 5.3.1.2.

5.3.1.1 Sprawozdania z badań biodostępności (BA)

W tym punkcie uwzględnia się następujące badania biodostępności:

1) badania porównujące uwalnianie i ogólnoustrojową dostępność substancji czynnej produktu leczniczego ze stałych postaci doustnych z ogólnoustrojową dostępnością tej substancji podanej dożylnie lub w postaci płynnej doustnej,

2) badania proporcjonalności dawki w określonej postaci oraz

3) badania wpływu posiłku na biodostępność.

5.3.1.2. Sprawozdania z badań porównawczych biodostępności (BA) i biorównoważności (BE)

Badania zamieszczone w tym punkcie mają na celu porównanie współczynnika i zakresu uwalniania substancji czynnej z odpowiadających sobie postaci produktów leczniczych, takich jak w szczególności tabletki z tabletką lub tabletki z kapsułką. Badania biorównoważności lub porównawcze badania biodostępności mogą obejmować porównania pomiędzy:

1) produktem leczniczym stosowanym w pomocniczych badaniach skuteczności i produktem leczniczym przeznaczonym do wprowadzenia do obrotu,

2) produktem leczniczym stosowanym w pomocniczych badaniach skuteczności i produktem leczniczym zastosowanym w badaniach trwałości serii oraz

3) odpowiednikami produktu leczniczego pochodzącymi od różnych wytwórców.

5.3.1.3. Sprawozdania z badań korelacji in vitro - in vivo

W tym punkcie zamieszcza się badania uwalniania in vitro, które dostarczają informacji na temat biodostępności, włącznie z badaniami wykonanymi w celu ustalenia korelacji pomiędzy wynikami uzyskanymi in vivo i in vitro. Sprawozdania z testów uwalniania in vitro zastosowanych do kontroli jakości lub zwalniania serii zamieszcza się w części "Jakość" CTD.

5.3.1.4. Sprawozdania z bioanalitycznych i analitycznych metod badań z udziałem ludzi

Bioanalityczne lub analityczne metody zastosowane w badaniach biofarmaceutycznych lub testach uwalniania in vitro podaje się w sprawozdaniach z poszczególnych badań. Jeżeli któraś z metod jest zastosowana w większej liczbie badań, opis metody i jej walidację podaje się w punkcie 5.3.1.4 z odwołaniem do odpowiednich sprawozdań z poszczególnych badań.

5.3.2. Sprawozdania z badań dotyczących farmakokinetyki z zastosowaniem biomateriałów pochodzenia ludzkiego

Biomateriały pochodzenia ludzkiego to określenie białek, komórek, tkanek i materiałów pochodnych, pobranych od człowieka, które zostały zastosowane in vitro lub ex vivo w celu oceny właściwości farmakokinetycznych substancji czynnej, a także hodowle kolonii komórek ludzkich zastosowane do oceny przechodzenia przez błony biologiczne i procesu transportu oraz albuminy ludzkie stosowane do oceny wiązania z białkami osocza. Szczególne znaczenie mają takie biomateriały ludzkiego pochodzenia, jak komórki wątrobowe lub mikrosomy z komórek wątrobowych stosowane do badania szlaków metabolicznych i oceny interakcji z innymi produktami leczniczymi na drodze tych szlaków. W części sprawozdań z badań klinicznych nie mogą znajdować się sprawozdania z badań z zastosowaniem biomateriałów odnośnie do innych właściwości, takich jak jałowość lub farmakodynamika - te sprawozdania muszą znaleźć się w części sprawozdania z badań nieklinicznych (Moduł 4).

5.3.2.1. Sprawozdania z badań wiązania z białkami osocza

W tym punkcie zamieszcza się sprawozdania z badań ex vivo wiązania z białkami. Dane dotyczące wiązania z białkami krwi lub osocza pochodzące z badań właściwości farmakokinetycznych przedstawia się w pkt 5.3.3.

5.3.2.2. Sprawozdania z badań metabolizmu w wątrobie i interakcji z innymi produktami leczniczymi

W tym punkcie przedstawia się sprawozdania z badań metabolizmu w wątrobie i interakcji z innymi produktami leczniczymi z zastosowaniem tkanki wątroby.

5.3.2.3. Sprawozdania z badań z zastosowaniem innych biomateriałów pochodzenia ludzkiego

W tym punkcie zamieszcza się sprawozdania z badań z zastosowaniem innych biomateriałów pochodzenia ludzkiego.

5.3.3. Sprawozdania z badań farmakokinetycznych (PK) u ludzi

Ocena właściwości farmakokinetycznych produktu leczniczego u zdrowych osób lub pacjentów odgrywa zasadniczą rolę w planowaniu strategii dawkowania i zwiększania dawki w celu osiągnięcia skuteczności produktu leczniczego, z uwzględnieniem możliwości wpływu innego produktu leczniczego podawanego

jednocześnie i interpretacji zaobserwowanych różnic w farmakodynamice. Ocena powinna zawierać opis przemian produktu leczniczego w organizmie z uwzględnieniem przedziałów czasowych, maksymalnego stężenia w surowicy (szczyt ekspozycji), pola pod krzywą (całkowita ekspozycja), klirensu i kumulacji substancji macierzystej produktu leczniczego i jej metabolitów, szczególnie tych, które wykazują działanie farmakologiczne.

Badania farmakokinetyczne, z których sprawozdania muszą być zawarte w pkt 5.3.3.1 i 5.3.3.2, ogólnie mają na celu:

1) pomiar stężenia produktu leczniczego i jego metabolitów w osoczu w czasie,

2) pomiar stężenia produktu leczniczego i jego metabolitów w moczu lub kale, jeżeli zachodzi taka potrzeba lub jest on istotny lub

3) pomiar wiązania produktu leczniczego i jego metabolitów z białkami lub czerwonymi krwinkami.

Niekiedy badania farmakokinetyczne mogą obejmować pomiar dystrybucji produktu leczniczego w innych tkankach organizmu, narządach lub płynach ustrojowych, takich jak płyn maziówkowy lub płyn mózgowo-rdzeniowy. Wyniki badań dystrybucji w tkankach zamieszcza się odpowiednio w pkt 5.3.3.1 lub 5.3.3.2. Badania te określają właściwości farmakokinetyczne produktu leczniczego i dostarczają informacji dotyczących wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania produktu leczniczego i wszystkich czynnych metabolitów u zdrowych ochotników lub pacjentów. Badania bilansu masy i zmian farmakokinetyki w zależności od dawki - takie jak oznaczanie proporcjonalności dawki, lub w zależności od czasu - takie jak zależności od indukcji enzymów lub wytwarzania przeciwciał, są szczególnym celem i muszą być zawarte w pkt 5.3.3.1 lub 5.3.3.2. Niezależnie od opisu średnich wartości farmakokinetycznych u zdrowych ochotników i u pacjentów, badania farmakokinetyczne opisują zakres zmienności osobniczej. W wytycznych ICH dotyczących wpływu czynników etnicznych na możliwość uznania danych z badań przeprowadzonych w innym kraju (ICH E5) czynniki, które mogą powodować różne odpowiedzi na produkt leczniczy w różnych populacjach, zostały sklasyfikowane jako wewnętrzne czynniki etniczne lub zewnętrzne czynniki etniczne. W niniejszym dokumencie te klasyfikacje zostały określone odpowiednio jako czynniki wewnętrzne i czynniki zewnętrzne. Dodatkowo badania mogą również oceniać różnice w ekspozycji ogólnoustrojowej będące skutkiem zmian właściwości farmakokinetycznych zależnych od czynników wewnętrznych, takich jak wiek, płeć, rasa, masa ciała, wzrost, choroba, polimorfizm genetyczny i zaburzenia czynności narządów lub czynników zewnętrznych, takich jak interakcje między produktami leczniczymi, dieta, palenie tytoniu i spożywanie alkoholu. Sprawozdania z badań farmakokinetycznych analizujących wpływ czynników wewnętrznych i zewnętrznych na ekspozycję umieszcza się odpowiednio w pkt 5.3.3.3 i 5.3.3.4.

W uzupełnieniu standardowych, wielopróbkowych badań farmakokinetycznych badania farmakokinetyki populacyjnej na podstawie wybiórczych próbek zgromadzonych w trakcie badań klinicznych mogą się odnosić do wpływu czynników wewnętrznych i zewnętrznych na zmienność wzajemnych powiązań dawki, właściwości farmakokinetycznych i odpowiedzi. Ponieważ metody stosowane w badaniach farmakokinetyki populacyjnej różnią się istotnie od stosowanych w standardowych badaniach farmakokinetycznych, badania farmakokinetyki populacyjnej zamieszcza się w pkt 5.3.3.5.

5.3.3.1. Sprawozdania z badań farmakokinetyki i wstępne badania tolerancji u zdrowych osób

W tym punkcie zamieszcza się sprawozdania z badań farmakokinetyki i wstępnych badań tolerancji z udziałem zdrowych osób.

5.3.3.2. Sprawozdania z badań farmakokinetyki i wstępne badania tolerancji z udziałem pacjentów

W tym punkcie zamieszcza się sprawozdania z badań farmakokinetycznych i wstępnych badań tolerancji z udziałem pacjentów.

5.3.3.3. Sprawozdania z badań farmakokinetyki z uwzględnieniem czynników wewnętrznych

W tym punkcie zamieszcza się sprawozdania z badań oceny wpływu czynników wewnętrznych na właściwości farmakokinetyczne.

5.3.3.4. Sprawozdania z badań farmakokinetyki z uwzględnieniem czynników zewnętrznych

W tym punkcie zamieszcza się sprawozdania z badań oceny wpływu czynników zewnętrznych na właściwości farmakokinetyczne.

5.3.3.5. Sprawozdania z badań farmakokinetyki populacyjnej

W tym punkcie zamieszcza się sprawozdania z badań farmakokinetyki populacyjnej oparte na próbkach uzyskanych z badań klinicznych nad bezpieczeństwem i skutecznością.

5.3.4. Sprawozdania z badań farmakodynamicznych (PD) u ludzi

W tym punkcie zamieszcza się sprawozdania z badań, których głównym celem jest określenie efektu farmakodynamicznego produktu leczniczego u ludzi. Sprawozdania z badań, których głównym celem jest ustalenie skuteczności lub zebranie danych o bezpieczeństwie, zamieszcza się w pkt 5.3.5.

Ten punkt zawiera sprawozdania dotyczące:

1) badań właściwości farmakologicznych, o których wiadomo lub co do których istnieją przypuszczenia, że wywołują pożądany efekt kliniczny (biomarkery),

2) krótkoterminowych badań głównego efektu klinicznego oraz,

3) badań innych właściwości farmakodynamicznych niezwiązanych z pożądanym efektem klinicznym.

Ponieważ ilościowe powiązania tych skutków farmakologicznych z dawką lub stężeniem produktu leczniczego i jego metabolitów w osoczu są głównym celem badania, informacje farmakodynamiczne są przeważnie zbierane w badaniach dawka-odpowiedź lub łącznie z informacjami z badań farmakokinetycznych (stężenie-odpowiedź lub farmakokinetyka/farmakodynamika). Zależności pomiędzy właściwościami farmakokinetycznymi i farmakodynamicznymi, które zostały uzyskane z badań niekontrolowanych, przeważnie podlegają ocenie z zastosowaniem modelu przeznaczonego do przyszłych badań dawka-odpowiedź lub w niektórych przypadkach są zastosowane do interpretacji skutków różnic w stężeniu w danej populacji.

Badania dotyczące dawkowania, właściwości farmakodynamicznych lub powiązań między farmakokinetyką a farmakodynamiką mogą być prowadzone z udziałem zdrowych osób lub pacjentów, a także mogą być włączone w badania służące ocenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego w danym wskazaniu. Badania nad dawkowaniem, właściwościami farmakodynamicznymi lub powiązaniami między farmakokinetyką a farmakodynamiką prowadzone z udziałem zdrowych osób umieszcza się w pkt 5.3.4.1, natomiast badania te przeprowadzone z udziałem pacjentów umieszcza się w pkt 5.3.4.2.

W niektórych przypadkach krótkoterminowe badania właściwości farmakodynamicznych, badania nad dawkowaniem lub informacje o powiązaniach farmakodynamiki z farmakokinetyką prowadzone z udziałem pacjentów mogą dostarczyć danych, które wymagają oceny skuteczności, ponieważ wykazują niewielki, ale pozytywny wpływ na inne wskaźniki kliniczne takie, jak ciśnienie krwi lub skuteczność w ogólnej ocenie klinicznej, jak znoszenie bólu. Podobnie badania farmakodynamiczne mogą zawierać informacje istotne dla bezpieczeństwa. Jeżeli te badania są częścią badań skuteczności lub bezpieczeństwa, muszą być zawarte w pkt 5.3.5, a nie w pkt 5.3.4.

5.3.4.1. Sprawozdania z badań farmakodynamicznych i PK/PD u zdrowych osób

W tym punkcie zamieszcza się badania farmakodynamiki lub farmakodynamiki i farmakokinetyki, niemające na celu badania właściwości leczniczych.

5.3.4.2. Sprawozdania z badań farmakodynamicznych i PK/PD z udziałem pacjentów

W tym punkcie zamieszcza się sprawozdania z badań farmakodynamiki lub zależności farmakodynamiki i farmakokinetyki z udziałem pacjentów.

5.3.5. Sprawozdania z badań skuteczności i bezpieczeństwa

Ten punkt zawiera sprawozdania z wszystkich badań klinicznych skuteczności lub bezpieczeństwa prowadzonych z zastosowaniem produktu leczniczego przez sponsora lub wnioskodawcę, z uwzględnieniem wszystkich zakończonych i wszystkich prowadzonych badań, z zastosowaniem produktu leczniczego we wskazaniach wnioskowanych i niewnioskowanych. Szczegółowość sprawozdań powinna odpowiadać randze badania i jego roli w składanym wniosku. ICH E3 opisuje zawartość pełnego sprawozdania z badania dostarczającego dowodów zarówno na skuteczność, jak i bezpieczeństwo. Niektóre badania mogą być opisane w postaci skróconych sprawozdań, jak ICH E3 oraz wytyczne dla poszczególnych regionów.

W pkt 5.3.5 badania porządkuje się według projektu (kontrolowane, niekontrolowane), a w ramach badań kontrolowanych według rodzajów kontroli. W ramach każdej części badania powinny być klasyfikowane według sprawozdań: pełne lub skrócone (ICH E3), z przedstawieniem w pierwszej kolejności sprawozdań pełnych. Opublikowane sprawozdania z ograniczonymi lub niepełnymi danymi, uzyskane przez sponsora, zamieszcza się na końcu tego punktu.

Jeżeli wniosek obejmuje wiele wskazań terapeutycznych, sprawozdania powinny być uporządkowane w osobnym dla każdego wskazania pkt 5.3.5. Jeżeli w tych przypadkach badanie skuteczności odnosi się do tylko jednego wskazania zawartego we wniosku, sprawozdanie z badania zamieszcza się w odpowiednim pkt 5.3.5; jeżeli badanie odnosi się do wielu wskazań ujętych we wniosku, sprawozdanie zamieszcza się w głównej części 5 wraz z odnośnikami do innych pkt 5.3.5 (np. pkt 5.3.5A, 5.3.5B).

5.3.5.1. Sprawozdania z badań klinicznych kontrolowanych odpowiednich dla wnioskowanego wskazania Sprawozdania z kontrolowanych badań klinicznych należy uszeregować w zależności od typu kontroli:

1) grupa kontrolna otrzymująca placebo (może zawierać grupy kontrolne z porównawczym produktem leczniczym lub z innymi dawkami);

2) grupa kontrolna bez leczenia;

3) grupa kontrolna w systemie dawka-odpowiedź (bez placebo);

4) grupa kontrolna z innym leczeniem (bez placebo);

5) grupa kontrolna z innym leczeniem w innym badaniu (zewnętrzna, historyczna).

W ramach każdego typu kontroli, jeżeli dotyczy ona badań z oceną skuteczności produktu leczniczego, badania należy uszeregować według czasu trwania. Badania wykonane w innym wskazaniu niż ujęte we wniosku, ale mogące wspomóc dokumentację wskazania wnioskowanego, zamieszcza się w pkt 5.3.5.1.

Jeżeli badania farmakodynamiki potwierdzają skuteczność, należy je zamieścić w pkt 5.3.5.1. Kolejność przeprowadzenia tych badań nie musi być uwzględniona w ich prezentacji. Dlatego badania kontrolowane z zastosowaniem placebo, niezależnie od tego, czy wykonano je wcześniej czy później, zamieszcza się w pkt 5.3.5.1. Kontrolowane badania bezpieczeństwa, w tym badania prowadzone w warunkach, które nie są przedmiotem wniosku, zamieszcza się również w pkt 5.3.5.1.

5.3.5.2. Sprawozdania z badań klinicznych niekontrolowanych

Sprawozdania z badań klinicznych niekontrolowanych, takie jak sprawozdania z otwartych badań nad bezpieczeństwem, zamieszcza się w pkt 5.3.5.2. Punkt ten obejmuje badania w warunkach niebędących przedmiotem wniosku o dopuszczenie do obrotu.

5.3.5.3. Sprawozdania z analiz danych pochodzących z więcej niż jednego badania

Wiele klinicznych opracowań zawartych w dokumentacji może stanowić analizę danych zebranych z więcej niż jednego badania klinicznego. Zasadniczo wyniki takiej analizy powinny być podsumowane w podsumowaniach klinicznych, aczkolwiek szczegółowy opis i przedstawienie wyników tych analiz ma zasadnicze znaczenie dla ich interpretacji. Jeżeli szczegóły analizy są zbyt obszerne, aby je zamieścić w podsumowaniu, zamieszcza się je w osobnym sprawozdaniu. Tego typu sprawozdania zamieszcza się w pkt 5.3.5.3.

Sprawozdaniami, które powinny być umieszczone w tym punkcie, są na przykład sprawozdanie z formalnej metaanalizy lub poszerzona badawcza analiza skuteczności w celu ustalenia zakresu działania u wszystkich pacjentów lub w szczególnych populacjach; sprawozdanie z połączonej analizy bezpieczeństwa, które ocenia takie czynniki jak właściwość bazy danych bezpieczeństwa, ocenia wskaźniki zdarzeń i bezpieczeństwo, z uwzględnieniem takich zmiennych, jak: dawka, dane demograficzne i jednocześnie stosowane produkty lecznicze. Sprawozdania dotyczące szczegółowej analizy pomostowania, włącznie z formalnymi badaniami pomostowymi, inne istotne klinicznie badania oraz inne odnośne informacje takie jak dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki, zamieszcza się w tym punkcie, jeżeli analizy są zbyt obszerne, aby włączyć je do podsumowania klinicznego.

5.3.5.4 Sprawozdania z innych badań klinicznych Ten punkt może zawierać:

1) sprawozdania z doraźnych analiz badań dotyczących wnioskowanego wskazania;

2) sprawozdania z kontrolowanych badań bezpieczeństwa niezamieszczone nigdzie indziej;

3) sprawozdania z badań kontrolowanych i niekontrolowanych niepowiązane z wnioskowanym wskazaniem;

4) opublikowane sprawozdania z doświadczeń klinicznych, z zastosowaniem produktu leczniczego, które nie zostały umieszczone w pkt 5.3.5.1; jeżeli doniesienie z piśmiennictwa jest istotne dla wykazania i uzasadnienia skuteczności, umieszcza sieje w pkt 5.3.5.1;

5) sprawozdania z badań nieukończonych (w trakcie).

5.3.6. Sprawozdania z doświadczeń zdobytych po wprowadzeniu do obrotu

Sprawozdania podsumowujące doświadczenie rynkowe, obejmujące wszystkie znaczące obserwacje dotyczące bezpieczeństwa dla produktów leczniczych będących w obrocie, powinny być zamieszczone w pkt 5.3.6.

5.3.7. Formularze opisu przypadków i wykazy poszczególnych pacjentów

Formularze opisu przypadków i wykazy poszczególnych pacjentów, opisane jako załączniki 16.3 i 16.4 w wytycznych ICH dotyczących sprawozdań z badań klinicznych, należy w przypadku ich składania zamieścić w tym punkcie, w tej samej kolejności co sprawozdania z badań klinicznych.

5.4. Piśmiennictwo

W tym punkcie zamieszcza się kopie przywoływanych dokumentów, w tym ważne opublikowane artykuły, protokoły oficjalnych spotkań lub inne wytyczne czy zawiadomienia. Dotyczy to również kopii wszystkich odnośników przytoczonych w przeglądzie klinicznym i kopii istotnych publikacji przytoczonych w podsumowaniu klinicznym lub w indywidualnych sprawozdaniach, które były zamieszczone w pkt 5.3. Należy zamieszczać tylko jedną kopię każdej publikacji. Kopie odnośnych publikacji, nieuwzględnione w tym punkcie, należy udostępnić niezwłocznie na żądanie organów rejestracyjnych.

Tabela 5.1. Wykaz badań klinicznych

Typ badania	Identyfikator badania	Lokalizacja sprawozdania z badania	Cele badania	Projekt badania i typ kontroli	Produkty badane; dawkowanie; droga podania	Liczba uczestników badania	Zdrowi uczestnicy lub rozpoznanie u pacjentów	Czas trwania leczenia	Status badania; typ sprawozdania
BA	001	Tom 3, cz. 1.1 str. 183	Bezwzględna BA i.v.a tabletka	Skrzyżowane	Tabletka; 50 mg, dawka pojedyncza; doustnie; 10 mg i.v.	20	Zdrowi uczestnicy	Pojedyncza dawka	Kompletne; skrócone
BE	002	Tom 4, cz. 1.2 str. 254	Porównanie postaci produktu leczniczego zastosowanego w badaniu klinicznym z postacią przeznaczoną do wprowadzenia do obrotu	Skrzyżowane	Dwie postaci tabletek; 50 mg, doustnie	32	Zdrowi uczestnicy	Pojedyncza dawka	Kompletne; skrócone
PK	1010	Tom 6, cz. 3.3 str. 29	Określić PK	Skrzyżowane	Tabletka; 50 mg, pojedyncza dawka,doustnie	50	Niewydolność nerek	Pojedyncza dawka	Kompletne; pełne
PD	020	Tom 6, cz. 4.2 str. 147	Badanie pomostowe między regionami	Randomizowane kontrolowane placebo	Tabletka; 50 mg, dawka wielokrotna; doustnie, co 8 godz.	24 (12 produkt leczniczy; 12 placebo)	Pacjenci z nadciśnieniem pierwotnym	2 tygodnie	W trakcie; przejściowe
Skuteczn	035	Tom 10,	Długotermin	Randomizo	Tabletka;	300 (152	Pacjenci z	48	Kompletn

ość		Cz. 5.1 str. 1286	owe; Skuteczność i bezpieczeństwo; Analiza farmakokinetyki populacyjnej	wane kontrolowane aktywną grupą kontrolną	50 mg, doustnie, co 8 godz.	produkt leczniczy badany; 148 aktywna grupa kontrolna)	nadciśnieniem pierwotnym	tygodni	e; pełne

Aneks do Modułu 5

(nowelizacja - czerwiec 2004 r.)

Wykaz piśmiennictwa do wytycznych klinicznych

Pozycje bibliograficzne dotyczące wytycznych w zakresie jakości podane są, aby ułatwić wnioskodawcom skompletowanie chemicznej, farmaceutycznej i biologicznej części wniosku. Podczas przygotowywania każdej z części dokumentacji wnioskodawcy muszą jednak dopilnować, aby uwzględnione zostały wszelkie ważne przepisy prawne i wytyczne.

Przywołane poniżej wytyczne są dostępne na stronie EMA http://www.ema.eu.int lub w Tomie 3B i 3C "Rules governing medicinal products in the European Union" - Eudralex, dostępnych na stronie Komisji Europejskiej.

Pomimo regularnej aktualizacji załącznika, wnioskodawcy powinni sprawdzić stronę EMA w celu uzyskania najnowszych wersji lub uzupełnień poniższych wytycznych.

Ogólna skuteczność

Tytuł dokumentu	Numer/wersja
Note for Guidance on the structure and content of clinical study report	CPMP/ICH/137/95 (ICH E3)
Note for Guidance on good clinical practice	CPMP/ICH/135/95 (ICH E6)
Explanatory Note and Comments to CPMP/ICH/135/95	CPMP/768/97
Note for Guidance on general considerations for clinical trials	CPMP/ICH/291/95 (ICH E8)
Note for Guidance on statistical principles for clinical trials	CPMP/ICH/3 63/96 (ICH E9)
Note for Guidance on choice of control group for clinical trials	CPMP/ICH/3 64/96 (ICH E10)
Note for Guidance on the clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents	CPMP/EWP/239/95
Note for Guidance on fixed combination medicinal products	CPMP/EWP/240/95
Points to consider on switching between superiority and non-inferiority	CPMP/EWP/482/99
Points to consider on application with 1. meta-analyses; 2 one pivotal study	CPMP/EWP/2330/99
Points to consider on Missing data	CPMP/EWP/1776/99
Note for Guidance on clinical investigation of medicinal products for long-term use	Eudralex tom. 3C
Note for Guidance on clinical investigation of chiral active substances	Eudralex tom 3C
Note for Guidance on co-ordinating investigator signature of clinical study report	CPMP/EWP/2747/00
Points to Consider on multiplicity issues in clinical trials	CPMP/EWP/908/99
Revised Points to consider on adjustment for baseline covariates	CPMP/EWP/2863/99
Points to Consider on the Clinical Requirements of modified release products submitted as a line extension of an existing Marketing Authorisation	CPMP/EWP/1875/03*
Note for Guidance on comparability of medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance - annex on non-clinical and clinical issues	CPMP/3097/02*

Bezpieczeństwo kliniczne

Tytuł dokumentu	Numer/wersja
Note for Guidance on population exposure: the extent of population exposure to assess clinical safety	CPMP/ICH/375/95 (ICH E1A)
Note for Guidance on Good clinical safety data management: Definitions and standards for expedited reporting	CPMP/ICH/377/95 (ICH E2A)
Note for Guidance on clinical safety data management: data elements for transmission of individual case safety reports	CPMP/ICH/287/95 (ICH E2B[M])
Note for Guidance on clinical safety data management: periodic safety update reports for marketed drugs	CPMP/ICH/288/95
Addendum - Clinical safety data management: periodic safety update reports for marketed drugs (E2C)	CPMP/ICH/774/03
Note for Guidance on recommendations on electronic transmission of individual case safety reports message specification	CPMP/ICH/285/95 (ICH M2[M])
Note for Guidance on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals	CPMP/ICH/286/95 (ICH M3 [M])
Note for Guidance on medicines intended for long-term treatment of non-life threatening conditions	Eudralex tom 3C
Note for Guidance on clinical investigation of medicinal products for long-term use	Eudralex tom 3C
ICH -Post-Approval Safety data management: Note for Guidance on definitions and standards for expedited reporting (E2D)	CPMP/ICH/3945/03*

Farmakologia kliniczna

Tytuł dokumentu	Numer/wersja
Note for Guidance on pharmacokinetic studies in man.	Eudralex Vol. 3C
Note for Guidance on dose response information to support drug registration	CPMP/ICH/378/95 (ICH E4)
Note for Guidance on ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data	CPMP/ICH/289/95 (ICH E5)
Note for Guidance on the investigation of drug interactions	CPMP/EWP/560/95
Note for Guidance on modified release oral and transdermal dosage forms: section II (pharmacokinetic and clinical evaluation)	CPMP/EWP/280/96
Note for Guidance on the investigation of bio-availability and bioequivalence	CPMP/EWP/QWP/1401/98

Populacje szczególne

Tytuł dokumentu	Numer/wersja
Note for Guidance on studies in support of special populations: geriatrics	CPMP/ICH/379/95 (ICH E7)
Note for Guidance on Clinical Investigation of medicinal products in the paediatric population	CPMP/ICH/2711/99 (ICH E11)

Ośrodkowy układ nerwowy

Tytuł dokumentu	Numer/wersja
Note for Guidance on the clinical investigation of medicinal products in the treatment of schizophrenia	CPMP/EWP/559/95
Appendix to the Note for Guidance on the clinical investigation of medicinal products in the treatment of schizophrenia - methodology of clinical trials concerning the development of depot preparations of approved medicinal products in schizophrenia	CPMP/EWP/49/01

Note for Guidance on clinical investigation of hypnotic medicinal products	Eudralex vol. 3C
Note for Guidance on clinical investigation of medical products in the treatment of obilizatio anxiety disorder, panic disorder and obsessive - compulsive disorder	Eudralex vol. 3C
Note for Guidance on medicinal products in the treatment of Alzheimer's disease	CPMP/EWP/553/95
Note for Guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of Parkinson's disease	CPMP/EWP/563/95
Note for Guidance on Clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders	CPMP/EWP/566/98 rev. 1
Points to consider on clinical investigation of medicinal products for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis	CPMP/EWP/565/98
Note for Guidance on clinical investigation of medicinal products for bipolar disorder	CPMP/EWP/567/98
Note for Guidance on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis	CPMP/EWP/561/98
Note for Guidance on Clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression	CPMP/EWP/518/97 rev. 1
Revised Note for Guidance on clinical investigation of medicinal products for treatment of nociceptive pain	CPMP/EWP/612/00 rev. 1
Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products for the treatment of migraine	CPMP/EWP/788/01*

Układ sercowo-naczyniowy

Tytuł dokumentu	Numer/wersja
Note for Guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of hypertension	CPMP/EWP/238/95 rev. 1
Note for Guidance on antiarrhythmics	CPMP/EWP/237/95
Note for Guidance on clinical investigation of medicinal products for the treatment of venous thromboembolic disease	CPMP/EWP/563/98
Note for Guidance on Clinical investigation of medicinal products in the treatment of cardiac failure	CPMP/EWP/235/95 rev. 1
Note for Guidance on the clinical investigation of anti-anginal medicinal products in stable angina pectoris	CPMP/EWP/234/95
Note for Guidance on the clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic peripheral arterial occlusive disease	CPMP/EWP/714/98
Points to consider on clinical investigation of new medicinal products for the treatment of acute coronary syndrome (ACS) without persistent ST-segment elevation	CPMP/EWP/570/98
Points to consider on clinical investigation of medicinal products for prophylaxis of intra- and post-operative venous thromboembolic risk	CPMP/EWP/707/98
Points to consider on clinical investigation of medicinal products for the treatment of acute stroke	CPMP/EWP/560/98
Note for Guidance on Clinical investigation of medicinal products for the treatment of peripheral arterial occlusive disease	CPMP/EWP/714/98 rev. 1
Points to consider on the Clinical development of fibrinolytic medicinal products in the treatment of patients with ST segment elevation acute myocar-dial infarction (STEMI)	CPMP/EWP/967/01 *

Hematologia/onkologia

Tytuł dokumentu	Numer/wersja
Note for Guidance on Clinical trials with haematopoietic growth factors for the prophylaxis of infection following myelosuppressive or myeloablative therapy	CPMP/EWP/555/95
Points to consider on endpoints in clinical studies with haematopoietic growth factors for obilization of stem cells	CPMP/EWP/197/99
Note for Guidance on Evaluation of Anticancer medicinal products in man	CPMP/EWP/205/95 rev. 2*
Note for Guidance on Evaluation of Anticancer medicinal products in man -Addendum on Paediatric oncology	CPMP/EWP/569/02*

Produkty krwiopochodne

Tytuł dokumentu	Numer/wersja
Note for Guidance on the clinical investigation of human plasma derived Factor VIII and IX products	CPMP/BPWG/198/95 Rev. 1
Note for Guidance on the clinical investigation of recombinant Factor VIII and IX products	CPMP/BPWG/1561/99
Core SPC for human albumin	CPMP/PHVWP/BPWG/2231/99
Core SPC for human anti-D immunoglobulin for intravenous and/or intramuscular use	CPMP/BPWG/574/99
Note for Guidance on the clinical investigation of human normal Immunoglobulin for intravenous administration (IVIg)	CPMP/BPWG/388/95 Rev. 1
Note for Guidance on the clinical investigation of human anti-D immunoglobulin for intravenous and/or intramuscular use	CPMP/BPWG/575/99
Note for Guidance on the clinical investigation of plasma derived antithrombin products	CPMP/BPWG/2220/99
Note for Guidance on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for subcutaneous and intramuscular use	CPMP/BPWG/283/00
Core SPC for human normal immunoglobulin (IVIg) for intravenous administration	CPMP/BPWG/859/95 Rev. 1
Core SPC for human normal immunoglobulin for subcutaneous and intramuscular use	CPMP/BPWG/282/00
Core SPC for human plasma derived and recombinant coagulation Factor VIII products	CPMP/BPWG/1619/99
Core SPC for human plasma derived and recombinant coagulation Factor IX products	CPMP/BPWG/1625/99
Core SPC for Human Plasma derived antithrombin	CPMP/BPWG/3226/99
Core SPC for human tick-borne encephalitis immunoglobulin for intramuscular use	CPMP/BPWG/3732/02*
Core SPC for human tetanus immunoglobulin for intramuscular use	CPMP/BPWG/3730/02*
Core SPC for human rabies immunoglobulin for intramuscular use	CPMP/BPWG/3728/02*

Środki przeciwzakaźne

Tytuł dokumentu	Numer/wersja
Note for Guidance on clinical evaluation of new vaccines	CPMP/EWP/463/97
Note for Guidance on Evaluation of Medicinal Products indicated for treatment of bacterial infections	CPMP/558/95 Rev. 1*
Note for Guidance on pharmacodynamic section of the SPC for anti-	CPMP/EWP/520/96

bacterial medicinal products	
Points to consider in the assessment of anti-HIV medicinal products	CPMP/602/95 - Rev. 3
Note for Guidance on the clinical development of medicinal products for treatment of HIV infection	CPMP/EWP/633/02
Points to consider on wording of helicobacter pylori eradication therapy in selected SPC sections	CPMP/EWP/863/98
Points to consider on pharmacokinetics and pharmacodynamics in the development of antibacterial medicinal products	CPMP/EWP/2655/99
Note for Guidance on Development of vaccinia based vaccines against smallpox	CPMP/1100/02
Points to consider on the clinical evaluation of new agents for invasive fungal infections	CPMP/EWP/1343/01
Guideline on Dossier Structure and Content for Pandemic Influenza Vaccine Marketing Authorisation Application	CPMP/VEG/4717/03*

Endokrynologia

Tytuł dokumentu	Numer/wersja
Note for Guidance on postmenopausal osteoporosis in women	CPMP/EWP/552/95 Rev. 1
Note for Guidance on clinical investigation of drug used for weight control	CPMP/EWP/281/96
Note for Guidance on clinical investigation of steroid contraceptives in women	CPMP/EWP/519/98
Points to consider on hormone replacement therapy	CPMP/EWP/021/97
Note for Guidance on Clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus	CPMP/EWP/1080/00

Układ oddechowy

Tytuł dokumentu	Numer/wersja
Points to consider on clinical investigation of medicinal products in the treatment of patients with acute respiratory distress syndrome	CPMP/EWP/504/97
Points to consider on clinical investigation of medicinal products in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	CPMP/EWP/562/98
Note for Guidance on the clinical investigation of medicinal products in the treatment of asthma	CPMP/EWP/2922/01
Points to consider on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP)	CPMP/EWP/4151/00*

Reumatologia

Tytuł dokumentu	Numer/wersja
Medicinal Products (non-steroidal anti-inflamatory compounds) for the treatment of chronic disorders	Eudralex vol. 3C
Points to consider on clinical investigation [of medicinal] products used in the treatment of osteoarthritis	CPMP/EWP/784/97
Points to Consider on Clinical Investigation of Medicinal Product other than NSAIDs for treatment of rheumatoid arthritis	CPMP/EWP/556/95 rev. 1*

Inne

Tytuł dokumentu	Numer/wersja
Points to consider on clinical investigation of medicinal products for the management of Crohn's disease	CPMP/EWP/2284/99
Clinical investigation of corticosteroids intended for use on the skin	Eudralex Vol. 3 C

Points to consider on the Evaluation of diagnostic agents	CPMP/EWP/1119/98
Note for guidance on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of urinary incontinence	CPMP/EWP/18/01
Points to consider on the evaluation of medicinal products for the treatment of irritable bowel syndrome	CPMP/EWP/785/97

Informacja o produktach leczniczych

Tytuł dokumentu	Numer/wersja
Summary of product characteristics for benzodiazepines as anxiolytics or hypnotics	Eudralex vol. 3B
Summary of products characteristics of angiotensin converting enzyme inhibitors	Eudralex vol. 3B
User leaflet on oral contraceptives	Eudralex vol. 3B
Summary of product characteristics for antimicrobial medicinal products	Eudralex vol. 3B
Summary of product characteristics for antibacterial medicinal products	Eudralex vol. 3B

* Nowe wytyczne